

EINFLUSS
VON UMWELTCHEMIKALIEN
(QUECKSILBERDICHLORID
UND CYPERMETHRIN)
AUF DIE SPONTANE
UND ELEKTROINDUZIERT
KONTRAKTILE AKTIVITÄT
DER HARNTRAKTPRÄPARATE
DES MENSCHEN
UND DES MEERSCHWEINCHENS

- Ein Beitrag zur experimentellen Urologie -

Dieter Hüting



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554616_0024

Aus der Urologischen Klinik des Klinikums Großhadern
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. E. SCHMIEDT

Aus dem Institut für Biologie der Gesellschaft
für Strahlen- und Umweltforschung München-Neuherberg

Vorstand: Prof. Dr. H. MÜLLER-MOHNSEN

EINFLUSS VON UMWELTCHEMIKALIEN (QUECKSILBERDICHLORID UND
CYPERMETHRIN) AUF DIE SPONTANE UND ELEKTROINDUZIERT
KONTRAKTILE AKTIVITÄT DER HARNTRAKTPRÄPARATE
DES MENSCHEN UND DES MEERSCHWEINCHENS

- Ein Beitrag zur experimentellen Urologie -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians Universität zu München

vorgelegt von
Dieter Hüting

aus
München

Jahr
1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. G. Staehler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Schmiedt

Prof. Dr. F. Zimmer

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Mai 1986

DANKSAGUNG

Herrn Dr. M. Ch. Michailov, Leiter des Labors für Vegetative Physiologie, gilt mein besonderer Dank für die Anregung und Betreuung dieser Arbeit, für die gründliche Einführung in die theoretische und praktische wissenschaftliche Arbeitsweise sowie in die human- und bioethischen Grundlagen.

Herrn Professor Dr. E. Elsäßer, Herrn Professor Dr. E. Schmiedt und Herrn Professor Dr. G. Staehler bin ich für die fachliche und menschliche Unterstützung meiner Arbeit zu größtem Dank verpflichtet.

Herrn Professor Dr. H. Müller-Mohnssen und Herrn Dr. A. Tippe sowie Herrn Dr. M. Bornhausen und Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. S. Halbach danke ich herzlich für die Anregungen und freundliche Unterstützung.

Bei den Mitarbeiterinnen des Labors für Vegetative Physiologie Dipl.-Phys. D. Martin, Dr. E. Neu, I. Prechter und H. Grindler-Greimel möchte ich mich für die anregenden Diskussionen und gute Zusammenarbeit bedanken.

Fräulein H. Böhnert und Herrn G. Goddeng danke ich für ihre Hilfsbereitschaft.

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
1 Zur Problemstellung	1
2 Quecksilberverbindungen	3
3 Pyrethroide	5
4 Morphologie und Physiologie des Harntraktes des Menschen und des Meerschweinchens	8
4.1 Anatomie	8
4.2 Histologie	9
4.3 Innervation	10
4.4 Physiologie	13
II. MATERIAL UND METHODIK	19
1 Herkunft und Präparation des Materials	19
1.1 Präparate des Menschen	19
1.2 Präparate des Meerschweinchens	19
2 Versuchsbedingungen	20
3 Lösung	21
4 Elektrischer Reiz	22
5 Versuchsablauf	24
III. ERGEBNISSE	26
A ALLGEMEINE ERGEBNISSE	26
1 Abhängigkeit der spontanen und elektroindu- zierten kontraktilen Aktivität von der Belastung bzw. Dehnung der Präparate	26
2 Vergleich der Aktivität des Meerschweinchen- ureters in Krebs- und McEwen-Lösung	34
3 Kontraktionsfrequenz des Meerschweinchen- ureters von proximal nach distal	36
4 Präparation der sog. "Trigonumpräparate" und deren Aktivitätsmuster	37
5 Zusammenfassende Darstellung von einzelnen Aktivitätsmustern des Meerschweinchenharntraktes	37
B EINFLUSS VON QUECKSILBER (HgCl ₂) AUF DIE SPONTANE UND ELEKTROINDUZIERT KONTRAKTILE AKTIVITÄT DER HARNTRAKTPRÄPARATE DES MENSCHEN UND DES MEERSCHWEINCHENS	39
1 Einfluß auf die spontane kontraktile Aktivität des Pylons und des Ureters	39
1.1 Pylon und Ureter des Meerschweinchens	39
1.2 Pylon und Ureter des Menschen	42
1.3 Vergleich des Einflusses auf Pylon und Ureter des Menschen und des Meerschweinchens	43

2	Einfluß von $HgCl_2$ auf Harnblasenpräparate	43
2.1	Einfluß von $HgCl_2$ auf die spontane mechanische Aktivität von Detrusorpräparaten des Meerschweinchens	45
2.2	Einfluß von $HgCl_2$ auf die spontane mechanische Aktivität von "Trigonumpräparaten" des Meerschweinchens	49
2.3	Einfluß von $HgCl_2$ auf die elektroinduzierte kontraktile Reaktion von Detrusorpräparaten des Meerschweinchens	50
2.4	Einfluß von $HgCl_2$ auf die spontane mechanische Aktivität von Detrusorpräparaten des Menschen	55
2.5	Einfluß von $HgCl_2$ auf die elektroinduzierte kontraktile Reaktion von Detrusorpräparaten des Menschen	56
2.6	Vergleich der Wirkung von $HgCl_2$ auf Detrusorpräparate des Menschen und des Meerschweinchens	58
3	Einfluß von Cypermethrin auf die spontane bzw. elektroinduzierte kontraktile Aktivität von Organpräparaten des Meerschweinchens	59
3.1	Einfluß von Cypermethrin auf die spontane kontraktile Aktivität des Ureters des Meerschweinchens	60
3.2	Einfluß von Cypermethrin auf die spontane bzw. elektroinduzierte motorische Reaktion der Harnblase des Meerschweinchens	65
3.2.1	Einfluß von Cypermethrin auf die spontane kontraktile Aktivität von Detrusorpräparaten des Meerschweinchens	65
3.2.2	Einfluß von Cypermethrin auf die spontane kontraktile Aktivität von "Trigonumpräparaten" des Meerschweinchens	67
3.2.3	Einfluß von Cypermethrin auf die elektroinduzierte kontraktile Reaktion von Detrusorpräparaten des Meerschweinchens	67
3.3	Weitere Beispiele der Wirkung von Cypermethrin auf Taenia coli-, Ductus deferens- und Uteruspräparate des Meerschweinchens	69

IV.	DISKUSSION	70
V.	ZUSAMMENFASSUNG	75
VI.	LITERATUR	77

I. E I N L E I T U N G

1 ZUR PROBLEMSTELLUNG

Der besondere Stellenwert des renalen Systems bei der Elimination von toxischen Substanzen ist unbestritten. Nicht nur die Niere, sondern der ganze Harntrakt wird hämatogen und transepithelial mit endo- und exogenen toxischen Substanzen belastet. Eine normale Nierenfunktion ist u.a. abhängig von einer ungestörten Peristaltik des Pyeloureters sowie von einer normalen Funktion der Harnblase. Pathophysiologische Reaktionen in der Harntraktmotorik bedingen Harntransport- und Blasenentleerungsstörungen, die Blasen- und Nierenerkrankungen begünstigen, wie z.B. Zystitis, Pyelonephritis und Nephrolithiasis. Pyelonephritis wiederum kann unter ungünstigen Umständen zu renaler Hypertonie mit all ihren Folgen führen.

Funktionsstörungen des Harntraktes bei Patienten und im Ganztierversuch sind klinisch sehr schwer erfaßbar (z.B. durch Zystotonometrie). Die Untersuchung von pathophysiologischen Reaktionen bei isolierten Harntraktpreparaten bietet deshalb eine gute Möglichkeit der Beobachtung und Analyse dieser Störungen.

Die Verwendung von menschlichem Gewebe, das bei Operationen abfällt, ermöglicht die Prüfung der Relevanz der Ergebnisse von Tierversuchen für die Klinik (speziell bei Versuchen mit isolierten Organpreparaten in vitro). Über pharmakologisch-toxikologische Untersuchungen mit menschlichen Organpreparaten des Harntraktes wurde bereits mehrmals von Michailov, Elsässer, Hohlbrugger, Hüting, Neu, Prechter et al. [36, 56, 57, 58, 60, 67] berichtet: z.B. bewirkt das Tokolytikum und Broncholytikum Fenoterol (Partussisten^(R), Berotec^(R)) in therapeutisch relevanten Konzentrationen eine unerwünschte Relaxation bei menschlichen Harnblasenstreifen [51], das Spasmolytikum Buscopan^(R) zeigt keinen sichtbaren Effekt beim Ureter in vitro [57]. Ferner hemmt

das klassische Anticholinergikum Atropin die neuralen elektroinduzierten Kontraktionen der menschlichen Detrusorpräparate nur bis etwa 40%, Prostaglandin (PG) $F_{2\alpha}$ stimuliert, PG E_1 hemmt die Detrusormotorik [60]. Systematische Versuche mit menschlichen und tierischen erregbaren Urogenitalpräparaten ergaben dabei wesentliche Differenzen in deren pharmakologischer Ansprechbarkeit [56, 58].

Auch elektrophysiologische und elektropharmakologische Untersuchungen über Zellmembranwirkungsmechanismen von Ionen, Hormonen und Pharmaka bei menschlichen im Vergleich zu tierischen Zellen und Organpräparaten liegen vor (Michailov, Grindler-Greimel, Welscher, Rattel, Martin, Neu, Hüting et al. [55, 59, 67, 71, 72].

Die Frage, ob und wie Umweltchemikalien die Harntraktmotorik ungünstig beeinflussen können, ist aus der vorliegenden Literatur nicht ersichtlich. Deshalb wurde systematisch die Wirkung von Quecksilber (hier $HgCl_2$) und Cypermethrin auf glattemuskuläre Präparate des Pyelons, Ureters und Detrusors des Menschen und des Meerschweinchens geprüft.

Quecksilber ist ein weit verbreitetes umweltbelastendes Schwermetall, das im Organismus akkumuliert. Cypermethrin, ein Insektizid aus der Pyrethroidreihe, wurde verwendet, da diese Insektizide in wenigen Jahren sehr weite Verbreitung gefunden haben und neurotoxische Wirkung aufweisen.

Die allgemeine Morphologie und Physiologie des Harntraktes sowie die allgemeinen toxischen Effekte von Quecksilber und Cypermethrin werden wie folgt umrissen.

2 QUECKSILBERVERBINDUNGEN

Die Wirkung von Quecksilberverbindungen auf die Niere war lange Zeit Gegenstand einer Reihe von Untersuchungen, als diese Verbindungen noch bis in die sechziger Jahre als Diuretika verwendet wurden [11].

Seit den Vergiftungsfällen von Minamata (Japan) Anfang 1950 und im Irak (1956, 1960, 1972) gilt das Interesse an Quecksilber (Hg) nicht seiner therapeutischen, sondern seiner toxischen Wirkung am menschlichen Organismus.

In Minamata starben Anfang 1950 46 von 121 vergifteten Menschen, die Methyl-Hg verseuchte Fische gegessen hatten [81]. Im Irak gab es 1972 bei 6530 Vergiftungsfällen 459 Tote nach dem Verzehr von Saatweizen, der mit quecksilberhaltigem Fungizid behandelt worden war [4].

Weniger dramatisch, aber konstant verläuft die Aufnahme von Quecksilber bei Pflanzen und Tieren bis hin zum Menschen über die biologische Nahrungskette.

Da Hg vom Körper gespeichert wird, ist eine schleichende Vergiftung die Folge. Die Absorptionsfähigkeit der Verdauungsorgane ist bei organischen Hg-Verbindungen 10-40mal höher als bei anorganischen [40]. Die Verteilung im Körper und die Ausscheidung von Hg ist abhängig von der Art der chemischen Verbindung, die Hg eingeht.

Im Zusammenhang mit der Minamata-Katastrophe wurde über Hg-Blutwerte berichtet [7], die höher als 4 $\mu\text{g/ml}$ waren, was einer Menge von 8 $\mu\text{g/g}$ in den Erythrozyten entspricht (2 $\mu\text{g/ml}$ Hg $\approx 10^{-5}$ mol/l Hg). In einem anderen Fall, dem Niigata-Unglück erwies sich als niedrigste Menge, die erste Symptome hervorruft, 0,2 $\mu\text{g/g}$ im Blut und mehr als 200 $\mu\text{g/g}$ in den Haaren. In Minamata wurden erste Vergiftungserscheinungen ab einer Hg-Menge von 700 μg in

den Haaren erwogen [78], wobei ein direktes Verhältnis zwischen der Hg-Konzentration im Blut und in den Haaren besteht.

Nach langer Einwirkungsdauer sind ca. 2/3 der im Körper von Mäusen akkumulierten Hg-Verbindungen im ZNS, der Leber und den Nieren enthalten, bei Me-Hg z.B. etwa im Verhältnis 10:40:50 [80]. Norseth [68] zeigte in seiner Studie über den Metabolismus von Me-Hg bei Ratten, daß ca. 40% des insgesamt ausgeschiedenen Quecksilbers anorganisch war. 50% davon wurden über die Fäzes und 5-20% über den Urin ausgeschieden.

Es gibt mehrere Wege für Metalle, in die Zellen zu kommen. Neben der Möglichkeit, die Zellmembran in Ionenform zu durchdringen [91], können zahlreiche Metalle elektrisch neutrale Komplexe nicht nur mit organischen Molekülen bilden, die ihnen erlauben, die Membranen zu passieren, sondern auch mit anorganischen Molekülen wie Chlor. Diese nicht ionisierten Moleküle durchdringen die Zellen sehr viel schneller, als man voraussehen konnte. HgCl_2 z.B. passiert die Doppelipidsschicht der Zellmembranen 20mal schneller als H_2O und 10^6 mal schneller als das Na-Ion [31].

Metalle können die aktiven Ionenpumpen kompetitiv beneützen (Cd und Zn verdrängen Ca, Cs verwendet die Na-Pumpe) und zusätzlich über Endozytose in die Zellen gelangen.

Kojuna und Kagi [38] haben gezeigt, daß Proteine, die bei Vertebraten in der Leber und in der Niere zu finden sind, eine Rolle bei der Neutralisation schädlicher Metalle (Hg, Cd) spielen. Martoja et al. [50] haben den Metabolismus dieser Metalloproteine untersucht. Sie werden nach einigen Tagen in den Lysosomen verdaut, was zu einer Akkumulation und Störung in den Zellen führt.

Das Zusammenspiel dieser beiden Mechanismen kann die Bioakkumulation der umweltbelastenden Metalle erklären: die Menge, die durch Organismen akkumuliert wird, steigt linear mit der Zeit und ist direkt proportional der Konzentration der Metalle in der Umwelt [77].

Auf subzellulärer Ebene wirkt Quecksilber durch Blockierung von Fermenten mit SH-Gruppen und Protein-Denaturierung [87].

Wilczewski et al. [90] und Schwartz, Flamenbaum [76] untersuchten die Wirkung von HgCl_2 auf die Harnblase der Schildkröte. Sie konnten zeigen, daß HgCl_2 bei einer Konzentration von 10^{-5} mol/l den Ionentransport beeinflusst. HgCl_2 hemmt den Na^+ -Transport in der Schildkrötenblase ohne den passiven Ionenstrom zu verändern. Möglicherweise bewirkt Quecksilber eine Auflösung der Tight-junctions.

3 PYRETHROIDE

Natürliches Pyrethrin, aus Blumen der Gattung der Chrysanthemen gewonnen, wird seit mehr als 100 Jahren als Insektenbekämpfungsmittel verwendet. Wahrscheinlich erstmals in Persien angewandt, kam es im frühen 19. Jahrhundert nach Europa und schon ab 1930 wurden in Japan und später in Kenya bis zu 13 000 Tonnen Blumen dieser Art pro Jahr geerntet [65].

Wegen seiner bemerkenswert starken und schnellen Wirkung gegen Insekten und seiner niedrigen oralen Toxizität gegenüber Säugetieren nahm das Interesse an der Entwicklung von synthetischen Pyrethroiden stark zu. Der Vorteil liegt u.a. in der hoch selektiven Wirkung gegen Insekten und im relativ schnellen Zerfall, wodurch es nach gegenwärtigem Wissen zu keiner Akkumulation in der Umwelt kommt, wie z.B. bei DDT.

In den wenigen Jahren, seitdem Pyrethroide im Handel erhältlich sind, nehmen sie heute bereits 30% des Weltmarktes der Insektizide ein und ein weiteres Ansteigen dieser Zahl ist zu erwarten [86]. Inzwischen gibt es mehr als 30 Pyrethroidarten, die sich durch chemische Struktur, Halbwertszeit, Löslichkeit, Verteilung in der Umwelt und Wirkungsstärke unterscheiden [10].

Obwohl die Mehrheit der Pyrethroide eine geringe orale Toxizität bei Säugern entwickelt, können sie ernsthafte neurotoxische Symptome hervorrufen, wenn sie das Nervensystem in ausreichender Menge erreichen. Die genaue Art der Wirkung ist noch nicht bekannt, aber elektrophysiologische

Untersuchungen haben gezeigt, daß Pyrethroide primär die Na^+ -Kanäle der Nervenmembran beeinflussen.

Untersuchungen von A. Tippe [82, im Druck] zeigten, daß Cypermethrin bei einzelnen myelinisierten Nervenfasern von *Rana esculenta* durch Verminderung bzw. Blockierung (dosisabhängig) der Na-Leitfähigkeit eine Erhöhung des Schwellenintervalls bis zur Unerregbarkeit bewirkt.

Deltamethrin, das zur Zeit am stärksten wirksame Insektizid, ist, wie Cypermethrin, ein α -cyano-Pyrethroid, dessen LD_{50} bei Insekten 10-30 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht beträgt. Die akute intravenöse LD_{50} von aktiven synthetischen Pyrethroiden bei der Ratte liegt bei 1-10 mg/kg [85].

Die Pyrethroidwirkung ist temperaturabhängig und mit sinkender Temperatur nimmt die Toxizität stark zu. So konnte White et al. [89] bei Ratten zeigen, daß die Toxizität von Cismethrin bei verminderter Umgebungstemperatur oral gegeben zunahm, jedoch nicht bei intravenöser Gabe.

Cypermethrin wird im Organismus von behandelten Tieren teilweise abgebaut. Teile des Moleküls wie z.B. die Säuren werden z.T. konjugiert mit dem Urin ausgeschieden, unverändertes Insektizid und andere Metaboliten gelangen über die Fäzes aus dem Körper [35].

Bei beruflicher Exposition des Menschen können Pyrethroide Parästhesien der Gesichtshaut hervorrufen [39, 45]. Über diese parästhetische Wirkung wurde nur nach Einfluß von α -cyano-Pyrethroiden berichtet und neurologische Untersuchungen bei betroffenen Arbeitern zeigten eine normale Funktion der Nerven in Armen und Beinen. In diesem Zusammenhang wurde u.a. die Cypermethrinwirkung auf die Haut von Meerschweinchen untersucht [12]. Beim Meerschweinchen steht die sensible Reaktion nicht in Korrelation mit den sichtbaren Zeichen einer Hautirritation. Beim Menschen tritt Juckreiz und Kribbeln ohne sichtbare Irritation der Haut auf.

Zusammenfassend kann man sagen, als Ergebnis der üblichen Toxizitätstestverfahren gibt es keine Anzeichen für biologische Effekte, die ein potentiell gefährliches Dosis-Wirkungsverhältnis zeigen. Bisher scheinen alle morphologischen

Schäden gering und reversibel zu sein. Akkumulierende Effekte nach täglich wiederholter Gabe können nicht aufgezeigt werden. Dieser Aspekt wird jedoch an Bedeutung zunehmen, da künftig sicher stabilere Pyrethroide künstlich hergestellt werden.

Die Wirkung auf Säuger ist bei allen Pyrethroiden unterschiedlich und abhängig von deren chemischer Struktur. Beim Menschen sind die wahrscheinlich frühesten Vergiftungszeichen Gesichtsparästhesien. Erste Vergiftungssymptome bei Ratten kommen als Frühwarnsymptome für den Menschen nicht in Betracht, da die dafür notwendige Giftmenge zu nah an der toxischen Dosis liegt [1].

4 MORPHOLOGIE UND PHYSIOLOGIE DES HARNTRAKTES DES MENSCHEN UND DES MEERSCHWEINCHENS

4.1 ANATOMIE

Das menschliche Nierenbecken, *Pelvis renalis*, bildet als muskulöses Hohlorgan den ersten Abschnitt der harnableitenden Wege. Es liegt teilweise innerhalb, teilweise außerhalb des *Sinus renalis* und besitzt durch Muskeleinlagerungen in seine Wand keine absolute Gestalt [13]. Mit den *Calices minores* (ca. 7-13) an den *Papillae renales* beginnend, bauen sich daraus die *Calices majores* (ca. 2-3) auf, die ihrerseits das eigentliche Nierenbecken bilden [69].

Der außerhalb des Hilus gelegene Teil des Nierenbeckens geht in der Regel am *Margo medialis* der Niere meist ohne scharfe Grenze in den 30-35 cm langen Harnleiter über (Mensch).

Von einer Fettschicht umgeben, verlaufen beide Harnleiter auf der Faszie des *M. psoas major* fast senkrecht nach kaudal und leicht nach medial ins kleine Becken zur Blase. Entsprechend seinem Verlauf unterscheiden wir am Ureter eine *Pars abdominalis* und eine *Pars pelvina*. Der Übergang der beiden Teile liegt etwa in der Hälfte der Gesamtlänge. Die Blase wird aufsteigend am Blasenfundus erreicht, deren Wand der Ureter nach medial in schräger Richtung durchsetzt [69].

Die Harnblase, *Vesica urinaria*, im kleinen Becken gelegen, unterscheidet sich anatomisch in Blasenscheitel (*Apex*), -körper (*Corpus*), -grund (*Fundus*) und Blasen Hals (*Cervix*).

Das *Trigonum vesicae* im Blasengrund wird durch die beiden Uretereinmündungen und die innere Harnröhrenöffnung gebildet. Im *Trigonum vesicae* fehlt die *Submucosa*, so daß die Lage der drei Ostien am Blasengrund zueinander auch bei übermäßiger Dehnung der Blasenwand relativ konstant bleibt. Dadurch und zusätzlich durch den schrägen Verlauf der *Pars intramu-*

ralis ureteri wird ein Harnreflux in die Harnleiter auch bei maximaler Blasenfüllung normalerweise verhindert [69].

Die Blutversorgung des menschlichen Nierenbeckens kommt aus Ästen der a. und v. renalis, wobei der Nierenbeckenkreislauf vom Nierenkreislauf weitgehend unabhängig ist. Der Harnleiter wird auf seinem langen Weg aus mehreren Gefäßen versorgt. Rr. ureterici zweigen sich ab aus den aa. und vv. renales, a. und v. testicularis (bzw. a. und v. ovarica) und a. und v. ductus deferentis (bzw. uterina) [23].

Die arterielle Versorgung der Harnblase erfolgt durch die aa. vesicales superiores, mediales und inferiores. Sie entspringen den vorderen Ästen der a. iliaca interna; kleinere Äste der a. obturatoria und a. glutea inferioris gehen ebenfalls zur Blase.

Der venöse Abfluß geschieht durch einen dichten Venenplexus, der durch vv. vesicales superiores und inferiores zustande kommt, die wiederum mit der v. iliaca interna kommunizieren [47].

4.2 HISTOLOGIE VON PYELON, URETER UND VESICA URINARIA

Histologisch grob betrachtet besteht die Wand der harnableitenden Wege beim Menschen aus Schleimhaut (Tunica mucosa) mit Übergangsepithel und Schleimhautbindegewebe, Muskelhaut (Tunica muscularis) und einer äußeren Bindegewebsschicht (Tunica adventitia).

Die Muskelhaut der Nierenbeckenwand bildet Spiralsysteme glatter Muskelzüge, die im Fornix jedes Nierenkelches, im Bereich der Papillenspitze und am Anfang des Harnleiters sphinkterartige Verstärkungen bilden. Es lassen sich typische Muskelzellen, die in Bündeln angeordnet und scheren-gitterartig miteinander verflochten sind, von atypischen unterscheiden, die eine dünne Innenschicht bilden und durch das Nierenparenchym hindurch die Nierenkelche miteinander verbinden [22, 30, 73, 74].

Die Muskelhaut des Ureters wird von Bindegewebsfasern durchsetzt. Im oberen Teil zeigt der Querschnitt eine dürf-tige innere Längs- und eine kräftige äußere Ringmuskelschicht, im unteren Teil kommt eine äußere Längsmuskelschicht hinzu. Mittlere und innere Muskelschicht entstehen durch wechselnden Steigungswinkel spiralförmiger Muskelzellbündel.

Die starke Muskelwand der Harnblase ist aus drei Schichten netzartiger Muskelzüge aufgebaut, doch ist die Schichtung im Präparat selten in Form eindeutiger Längs- und Querschnitte, häufiger von Schrägschnitten zu sehen.

Das Übergangsepithel der Schleimhaut bedeckt eine hohe Schleimhautbindegewebsschicht, die neben Kollagenfasern auch elastische Netze und Neuronen enthält [44].

4.3 INNERVATION VON PYELON, URETER UND VESICA URINARIA

Für die autonome Versorgung von Pyelon und Ureter des Menschen sind in der Regel sympathische Nervenfasern verantwortlich. Sie gehen vom n. splanchnicus major und minor aus und treten über Ggl. coeliacum und Ggl. mesenteriale craniale als terminales Reticulum in den Harnleiter und das Nierenbecken ein [47].

Neuere Untersuchungen mit Hilfe histochemischer und elektronenoptischer Verfahren haben aber gezeigt, daß der Ureter in allen Wandschichten eine reiche Versorgung mit sympathischen und parasympathischen Nervenfasern besitzt. Im prävesikalen Abschnitt konnten darüber hinaus Ganglienzellen dargestellt werden, die dem Plexus pelvicus zuzuordnen sind [75].

Ganglienzellen im abdominalen Harnleiterverlauf wurden bisher noch nicht gefunden [30, 37].

Propriorezeptive Reize werden über den n. iliohypogastricus und den n. ilioinguinalis fortgeleitet.

Die nervale Versorgung der Blase geschieht über den Plexus vesicalis mit sympathischen Fasern (aus dem Lumbalmark) und über die nn. pelvici mit parasymphathischen Fasern (aus dem Sakralmark).

Der sogenannte äußere quergestreifte Schließmuskel der Blase wird durch den n. pudendus versorgt. Grob generell heißt das: Die dem Plexus vesicalis entstammenden sympathischen Fasern aus dem lumbalen Blasenzentrum L1-L3 hemmen den Detrusor vesicae und stimulieren das Trigonum und den Sphincter vesicae internus.

Heute differenziert man zwischen adrenergen und cholinergen Fasern des vegetativen Nervensystems, die nach Ansprechbarkeit auf Sympatho- und Parasympathomimetika prä- oder postganglionär festgelegt werden können. Die Nervi pelvici, die dem 3. und 4. bis 5. Sacralmark entspringen, kommen im Plexus vesicalis mit den sympathischen Fasern aus dem Lumbalmark (L1 bis L3) zusammen und ziehen gemeinsam weiter zur Blase und zum Blasen Hals. Sie stimulieren den Detrusor zur Kontraktion und hemmen den Sphinktermechanismus, indem sie praktisch eine aktive Sphinkteröffnungsreaktion bewirken [47].

Siehe dazu auch Abb. 1.

4.4 ZUR PHYSIOLOGIE DES HARNTAKTES

Die Muskelfasern von Nierenkelchen, Nierenbecken und Ureter des Menschen stellen morphologische Individuen dar, die aber funktionell zu einem Synzytium verknüpft sind. In umschriebenen Bereichen sind die Membranen benachbarter Zellen in engem Kontakt, so daß die elektrische Erregung einer Zelle ohne große Schwierigkeiten und vor allem, ohne eine chemische Transmittersubstanz als Intermediär zu benötigen, auf die Nachbarzelle übergreifen kann. Diese interzellulären Kontaktstellen werden üblicherweise als Nexen bezeichnet [48].

Werden aus einem gesunden menschlichen Nierenbecken und Harnleiter an definierten Stellen Muskelstreifen entnommen und wird ihr Spontanverhalten in einem Organbad untersucht, so weist das glattmuskuläre Gewebe, das den Nierenkelchen entstammt, die höchste Kontraktionsfrequenz auf. Durch Untersuchungen mit Tetrodotoxin (TTX) konnte gezeigt werden, daß die Entstehung und Fortleitung dieser Kontraktionen myogener und nicht neurogener Natur sind. TTX blockiert hochselektiv den Na^+ -Einstrom an Nervenmembranen und macht diese somit unerregbar. Nach Applikation dieser Substanz tritt keine Änderung der Erregungsbildung und Erregungsleitung auf [48].

Verschiedene Versuche in situ und in vitro zeigten z.B. bei Meerschweinchen, Kaninchen, Hund und Schwein, daß die peristaltische Kontraktionsfrequenz von proximal nach distal abnimmt [15-19, 25-27, 32-34, 61-64, 84]. An menschlichen Pyeloureterpräparaten wurde im Organbad diese Erscheinung von Lutzeyer und Hannappel 1982 nachgewiesen [48].

Golenhofen und Hannappel [26] und Casteels und Drogmans [14] konnten am isolierten Ureter vom Meerschweinchen nur eine Spontanaktivität nachweisen, wenn dieser im Verband mit dem Nierenbeckengewebe entnommen wurde.

Im Gegensatz dazu zeigten Michailov et al. [57, 59], daß auch isolierte Ureterpräparate des Menschen und des Meerschweinchens mechanisch spontan aktiv sind.

Abb. 2 zeigt die Abnahme der Kontraktionsfrequenz bei einem Kaninchenpyeloureter von proximal nach distal [16]. Vergleiche dazu eigene Ergebnisse auf Abb. 13.

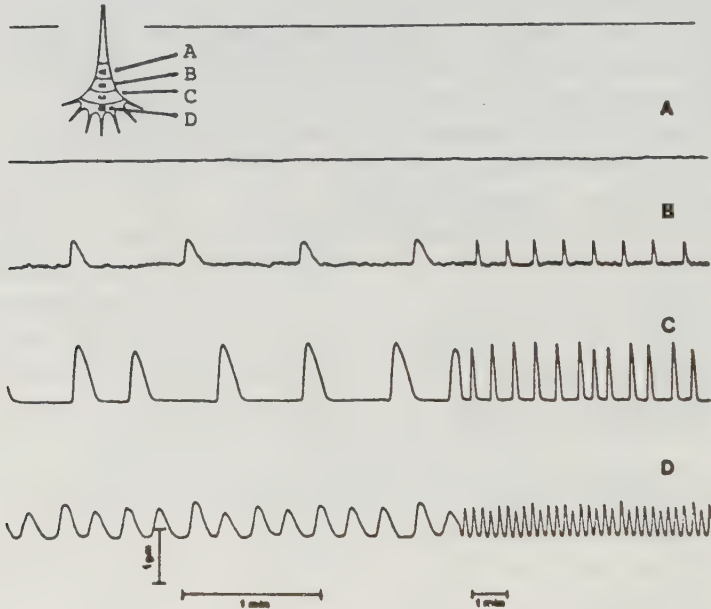


Abb. 2: Spontanaktivität von Muskelstreifen aus dem Pyeloureter des Kaninchens (nach Constantinou 1978)

Longrigg [46] und Kuwahara [43] konnten nur an zwei von zehn isolierten Organstücken des menschlichen Pyelons bzw. Ureters eine spontane mechanische Aktivität nachweisen.

Nach Lutzeyer und Hannappel [48] wird der peristaltische Kontraktionsrhythmus des Harnleiters durch myogene Kopplung verschiedener Schrittmacherareale im Nierenbeckenkelchsystem und durch wechselnde Überleitungsblockaden auf den Ureter bestimmt.

Als beeinflussende Faktoren für die Pyeloureterkontraktionen wurden bisher beobachtet [48, 57]:

	Hemmende Wirkung:	Aktivierende Wirkung:
sympathisch	B-Adrenergica	α -Adrenergica
parasympathisch	Anticholinergica	Acetylcholin

Es gibt Anhaltspunkte dafür, daß die glatte Muskulatur aller Organe qualitativ gleich ist, und zwar im Sinne eines elektrischen Synzytiums, mit dem einzigen Unterschied, daß einige Organe "pacemaker-activity" aufweisen - somit spontan aktiv sind - und andere nicht.

Bei spontanaktiver Muskulatur unterscheidet Bennet [6] zwei Zellklassen:

1. Zellen, die wiederholt Aktionspotentiale feuern, sog. "pacemaker-cells"
2. Zellen, welche von den "pacemaker-cells" stammende Aktionspotentiale aufnehmen - "driven activity".

Durch die bei Untersuchungen verschiedener Autoren [2, 36, 51, 60, 83] festgestellte Spontanaktivität wäre demnach der menschliche Detrusor in die Klasse der Glattmuskelorgane mit "pacemaker-activity" einzuordnen.

Untersuchungen mit intrazellulären Ableitungen [20, 88] weisen ebenfalls darauf hin, daß der Detrusor spontanaktive Zellen besitzt. Einzelne Detrusorzellen des Meerschweinchens zeigen eine "spike-activity" bzw. "burst-activity", die pharmakologisch beeinflussbar ist.

Bradley [9] beschreibt, ausgehend von der Theorie Bennets [6], die elektrischen Eigenschaften des Detrusors als durch "tight-junctions" gekennzeichnet, welche die einzelnen Fasern eines Muskelbündels untereinander verbinden. Die Muskelbündel ihrerseits sind wiederum durch einzelne Muskelfasern untereinander gekoppelt, so daß ein Aktionspotential von einem Muskelbündel auf ein benachbartes übergeleitet werden kann.

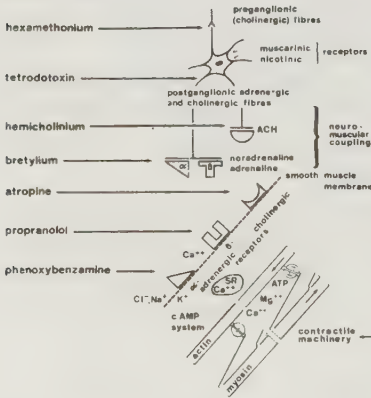
In der einzelnen Muskelzelle werden Aktionspotentiale durch Depolarisation induziert, hervorgerufen durch Neurotransmitter, die cholinerge und adrenerge Rezeptoren stimulieren [9].

Untersuchungen von Michailov, Elsäßer et al. [60] weisen darauf hin, daß die parasympathischen exzitatorischen Nerven im Detrusor teilweise cholinergischer Natur sind, die sympathische Innervation weitgehend adrenerger Natur. Außerdem wird die Existenz von α -(exzitatorischen) und β -(inhibitorischen) adrenergen Zellrezeptoren aufgezeigt. Auch Histamin- und andere Zellrezeptoren befinden sich im Detrusor [60].

Möglicherweise spielen auch andere Substanzen, z.B. aus der Prostaglandinreihe, eine Rolle bei der neuromuskulären Übertragung im Detrusor vesicae des Menschen und des Meer-schweinchens.

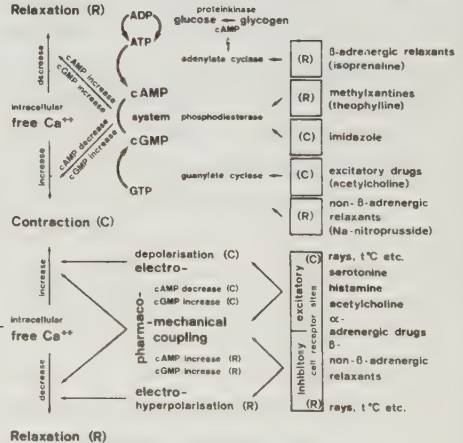
PHARMACOPHYSIOLOGY OF SMOOTH MUSCLES

blocking drugs



SR sarcoplasmic reticulum
cAMP cyclic adenosine monophosphate
cGMP cyclic guanosine monophosphate
ATP adenosine triphosphate
GTP guanosine triphosphate
rays ionizing, optical and other: electromagnetic radiation

stimulating drugs



Relaxation (R)

Abb. 3: Schema nach [55]

Das Schema auf Abb. 3 zeigt die wesentlichen physiologischen Eigenschaften der glatten Muskulatur, die im allgemeinen auch für den Detrusor gelten (nach Michailov, Grindler, Welscher 1983).

Durch Stimulation β -adrenerger Rezeptoren kommt es zu cAMP-Bildung, die zu einem intrazellulären $[Ca^{++}]$ - Abfall führt, was eine Relaxation zur Folge hat.

Hormone und Pharmaka können den Basaltonus über elektromechanische und pharmakomechanische Kopplung beeinflussen. Bei pharmakomechanischer Kopplung ohne, bei elektromechanischer Kopplung mit Potentialänderung (De- oder Hyperpolarisation), kommt es zu Veränderungen der intrazellulären Ca-Konzentration, was einen Tonusanstieg oder -abfall zur Folge hat.

Die spontane phasische und tonische Aktivität ist bei elektromechanischer Kopplung von einer spontanen elektrischen Aktivität abgeleitet [3, 24, 28]. Hinsichtlich der elektrischen Spontanaktivität von glatter Muskulatur wurden mehrere Untersuchungen durchgeführt [5, 21, 27, 41, 42, 92]. An menschlichen Nierenbecken-, Harnleiter- und Detrusorzellen konnte von Michailov, Grindler-Greimel, Prechter, Welscher, Martin, Neu et al. [49, 53, 59, 66] durch intrazelluläre Ableitungen erstmalig die elektrische Aktivität einzelner Zellen aufgezeichnet werden. Bei Detrusorzellen des Meerschweinchens wurden nicht nur die üblichen Spike- und Burstaktivitäten beschrieben [15, 20, 53], sondern auch "Burst-Plateau"-Aktivität. Die Spikes werden dabei immer frequenter und versiegen, bis ein Plateau von Sekundendauer entsteht [55].

Der Pyeloureter des Meerschweinchens ist ähnlich wie der des Menschen strukturiert. Nach Beobachtungen von E. Neu, A.B. Murray und M.Ch. Michailov (unveröffentlichte Ergebnisse) hat man beim Ureter des Menschen und des Meerschweinchens ultrastrukturelle Unterschiede gesehen, wie z.B. viel breitere interzelluläre Räume beim Menschen.

Die Harnblase des Meerschweinchens zeigt in morphologischer Hinsicht keine wesentlichen Unterschiede gegenüber der des Menschen.

Die autonome Innervation erfolgt, wie bei der menschlichen Blase, durch das Zusammenwirken von Sympathikus (nn. hypogastrici) und Parasympathikus (nn. pelvici).

α - und β -Adrenergika, Acetylcholin und dessen Antagonisten wirken ähnlich wie beim menschlichen Harntrakt. Eine nicht einheitliche Wirkung auf Pyeloureterpräparate des Menschen und des Meerschweinchens konnte bei Untersuchungen mit Urol^R festgestellt werden [55].

II. MATERIAL UND METHODIK

1 HERKUNFT UND PRÄPARATION DES MATERIALS

1.1 PRÄPARATE DES MENSCHEN

In einem Zeitraum von drei Jahren konnten durch Zusammenarbeit mit Urologischen Kliniken der LMU (Prof. Schmiedt und Prof. Staehler) und des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder (Prof. Elsässer und Dr. Schneider) mehrere Harntrakt-Präparate für Versuchszwecke verwendet werden. Möglichst sofort nach therapeutisch notwendiger operativer Entnahme der entsprechenden Organe oder Organteile wurden ca. 1 cm³ große Muskelgewebestücke abgezweigt und in Gläsern mit Nährlösung zur Versuchsanordnung transportiert. Das Präparat war während des Transportes bis zum Versuchsbeginn (ca. 2-4 h) von glucosefreier, sterilisierter McEwen-Lösung (Zusammensetzung siehe S.21) bei Zimmertemperatur umspült.

1.2 PRÄPARATE DES MEERSCHWEINCHENS

Zur Reduzierung des Tierverbrauchs wurden nur Präparate von Meerschweinchen verwendet, die wegen anderer Untersuchungen ohnehin gebraucht worden waren (in Absprache mit der Abt. für Pharmakologie, Priv.-Doz. Halbach und Mitarb.). Dabei wurde auf gleiche Vorbedingungen der Präparate geachtet. Das Abdomen wurde mit einem Medianschnitt eröffnet und das jeweils zur Verwendung notwendige Organ dargestellt. Die Präparation wurde unter ständigem Betropfen mit 37°C warmer McEwen-Lösung durchgeführt.

Der Ureter wurde am Blasenansatz durchtrennt, bis zur Niere von umgebenden Gewebe befreit und zusammen mit dieser aus der Bauchhöhle entfernt. Durch einen frontalen Halbierungsschnitt [79] erhielt man zwei Nierenbeckenhälften, die durch ihre hellere Farbe leicht vom dunkleren Nierengewebe

zu unterscheiden waren und gut von diesem befreit werden konnten. Einen Ureter in seiner ganzen Länge konnte man bei vorsichtiger Präparation in bis zu fünf Abschnitte teilen und jeden Abschnitt verwenden (siehe dazu auch III.3.).

Die Blase wurde als Ganzes vorsichtig herausgeschnitten, die Harnflüssigkeit entleert und ausgewaschen und das gewünschte Wandstück zurechtgeschnitten.

Nach Ankunft der menschlichen Präparate im Labor und nach Entnahme der tierischen Präparate am Tisch wurden menschliche und tierische Muskelstreifen gleichermaßen wie folgt behandelt und für die Versuche verwendet.

2 VERSUCHSBEDINGUNGEN

Unter laufender Superfusion mit 37°C warmer McEwen-Lösung wurden die Präparate von bindegewebigen Anteilen weitgehend befreit und zu Streifen von ca. 1 cm Länge und 2-3 cm Breite zugeschnitten. Eine unnötige Dehnung war dabei zu vermeiden, da sie wesentlich die Funktionstüchtigkeit der Präparate beeinträchtigte.

Die Streifen wurden vertikal zwischen zwei Platinhaken gehängt (diese dienten gleichzeitig als Reizelektroden) und mit einem Gewicht von 0,5 g während des ganzen Versuches vorgedehnt. Die Ureterpräparate vom Meerschweinchen wurden wegen ihrer Empfindlichkeit auf Fäden aufgehängt und nur mit 0,3 g belastet. Der untere Haken (bzw. Faden) war fixiert, der obere Haken (bzw. Faden) beweglich über einen Hebelmechanismus mit einem isotonischen Harvard-Smooth-Muscle-Transducer gekoppelt. Die Kontraktionsaktivität der Muskelpräparate wurde mit Hilfe dieses Transducers elektrisch auf Zweikanalschreiber der Firma Hellige-Rikadenki übertragen. Der Verstärkungsfaktor betrug, wenn nicht anders bei der Bildbeschreibung in Klammern angegeben, 1:32. Mit einer Transportgeschwindigkeit von 30 cm/h konnte auf diese Weise die mechanische Aktivität der Präparate aufgezeichnet werden.

Abb. 4 zeigt die verwendete Versuchsanordnung, von Michailov et al. eingeführt, 1970, 1977, 1981 [54].

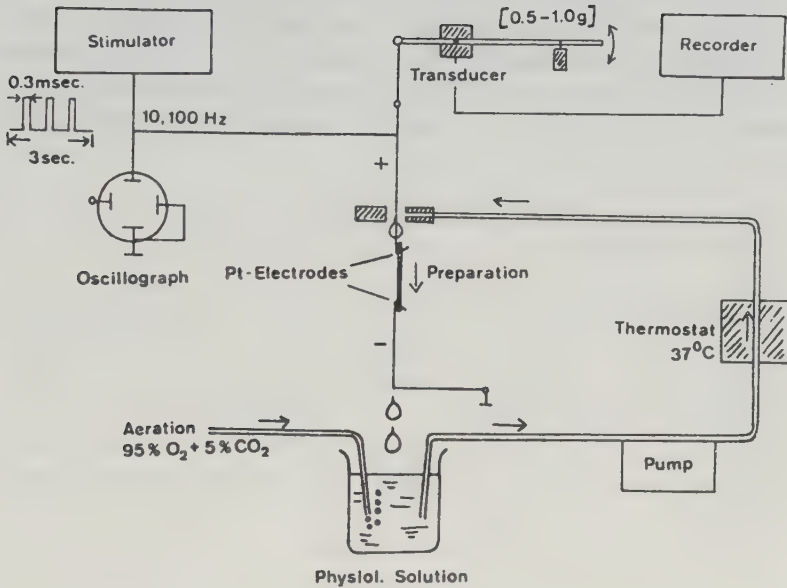


Abb. 4: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung zur Registrierung der spontanen und elektroinduzierten kontraktilen Aktivität

3 LÖSUNG

Die verwendete Lösung nach McEwen hat folgende Zusammensetzung:

NaCl	7,6 g/l	130,0 mmol/l
KCl (10%)	4,2 g/l	5,6 mmol/l
CaCl ₂ (5%)	4,8 ml/l	2,2 mmol/l
NaH ₂ PO ₄ (10%)	1,43 ml/l	1,2 mmol/l
NaHCO ₃	2,1 g/l	25,0 mmol/l
Glucose	2,0 g/l	10,1 mmol/l
Saccharose	4,5 g/l	13,2 mmol/l

Während des gesamten Versuchs wurde die Lösung mit Carbogen (95% O₂; 5% CO₂) begast und so erwärmt, daß am Präparat eine Temperatur von 37°C herrschte. Der mit einem Orion-Digital-pH-Meter gemessene pH-Wert der begasten Lösung hielt sich zwischen 7,4 und 7,45 (unbegast 7,5-7,65). Die Osmolarität der Lösung betrug 330 mosmol/l (gemessen mit einem Knauer-Osmometer).

4 ELEKTRISCHER REIZ

Neben der Spontanaktivität der neuroglattmuskulären Präparate wurde bei einigen Detrusorstreifen die Reaktion nach neurogener bzw. myogener Stimulation geprüft. Dabei wurden die Präparate über die beiden Elektrodenhaken mit einem Stimulator der Firma Hugo Sachs gereizt. Die verschiedenen eingestellten Parameter konnten mit einem Oszillograph überprüft werden und waren wie folgt definiert:

	Nervenreiz	Muskelreiz
Frequenz	10, 100 Hz	10 Hz
Impulsbreite	0,3 ms	30-40 ms
Seriendauer	3,0 s	3,0 s
Serienrhythmus	180 s	180 s

Die Höhe der jeweils verwendeten Spannung richtete sich nach der Kontraktionsantwort, die abhängig von Leitungswiderstand und Kontaktverhältnissen zwischen Elektrode und Präparat individuell verschieden war. Gleiche Wirkung und damit gleiche Bedingungen für die Präparate wurden jedoch dadurch erreicht, daß langsam ansteigend bis zur maximalen Kontraktionsantwort gereizt und dann der Spannungswert beibehalten wurde, der eine Kontraktionsantwort von 60% der maximalen Kontraktion hervorrief (siehe Abb. 5). Dadurch war es möglich, sowohl hemmende als auch verstärkende Einflüsse zu registrieren. Wird die Reizspannung weiter erhöht, ohne daß das Präparat mit weiterer Kontraktionssteigerung antwortet, liegt supramaximaler Reiz vor.

Welche Spannung am Präparat exakt zur Wirkung kommt, ist nicht sicher zu sagen. Versuche von Boldt 1980 [8] unter gleichen Bedingungen zeigten, daß an den verschiedenen Widerständen des Reizstromkreises Spannung abfällt und die am Präparat wirkende Spannung geringer als die am Reizgerät eingestellte Ausgangsspannung war.

Vesica urinaria (guinea-pig)

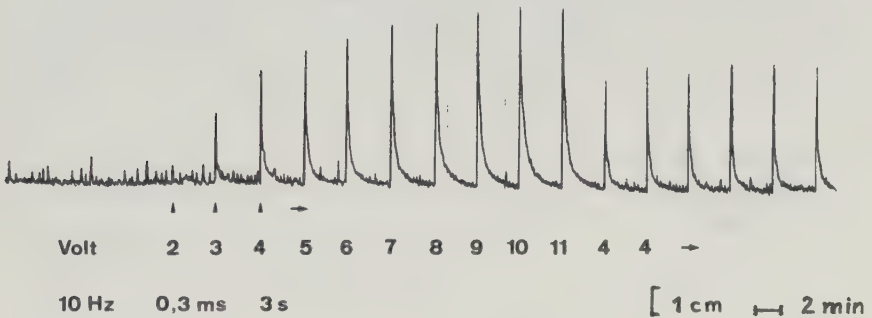


Abb. 5: Darstellung der optimalen elektrischen Reizantwort durch sog. Reiztreppe.

TTX und Abkühlung hemmten die Kontraktionen nach Elektrostimulation mit 10 und 100 Hz, 0,3 ms, 3 s, d.h. es liegt neurogener Reiz vor. Kontraktionen nach myogenem Reiz (10 Hz, 30-40 ms, 3 s) werden durch TTX und Abkühlung nicht gehemmt.

5 VERSUCHSABLAUF

Nach Überprüfung und Einstellung der technischen Geräte (Eichung, Tropfgeschwindigkeit ca. 15 ml/min, Temperatur 37 °C) wurden die jeweiligen Präparate unter laufender Bettropfung zwischen die beiden Platinhaken (bzw. Fäden) gehängt. Eine Rollenpumpe sorgte für den Kreislauf der Lösung, indem sie die Lösung aus einem 100 ml Vorratsgefäß saugte und dem Präparat mit einer Temperatur von 37°C zuführte. Die Begasung der Lösung bewirkte gleichzeitig eine gute Durchmischung der später applizierten Stoffe.

Vesica urinaria (human)

[1cm → 2min



Vesica urinaria (guinea-pig)

[1cm → 2min

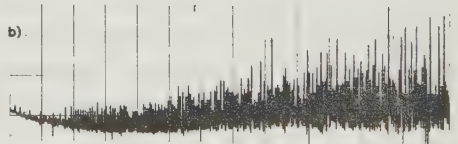


Abb. 6: Anpassungsmuster

Bis auf wenige Ausnahmen ließ sich nach dem Aufhängen der Präparate eine meist ähnlich ablaufende Anpassungsphase erkennen (siehe Abb. 6). Je nach Abkühlung während der Präparation oder vorherigen Inkubations- und Transportbedingungen war eine mehr oder weniger lange Relaxation des Präparates zu beobachten, die schließlich in eine langsam zunehmende Kontraktionsaktivität überging.

Bei menschlichen Präparaten dauerte diese Anpassungsphase ohne Ausnahme länger, was sicherlich auf die unterschiedliche bzw. mehr belastende Vorbehandlung zurückzuführen ist.

Nachdem sich ein stabiler Muskeltonus und eine gleichmäßige spontane mechanische Aktivität eingestellt hatte (bei stimulierten Präparaten gleichmäßige Reizantwort bei 60% des Maximalreizes ohne Tonusanstieg), konnte die Präparatelänge gemessen und anschließend mit der Behandlung begonnen werden. Im Abstand von 10-15 min wurden die jeweiligen Stoffe mit steigender Konzentration (meist um den Faktor 10) unter Berücksichtigung der bereits applizierten Substanzmenge in die Lösung gegeben. Nach Erreichen von deutlich sichtbaren Effekten wurde ein Auswaschen des Stoffes versucht, indem man das Präparat einen längeren Zeitraum mit frischer McEwen-Lösung umspülte. Auf diese Weise besteht evtl. die Möglichkeit, eine Aussage über eine reversible bzw. irreversible Schädigung des Präparates zu machen.

Versuche mit flüchtigen Substanzen, wie z.B. Quecksilberverbindungen wurden unter geeigneten Abzugsvorrichtungen durchgeführt.

Bewertungskriterien für die Auswertung waren:

- Grundtonus = Spannungszustand des Präparates nach Adaptation an die Versuchsbedingungen
- tonische Kontraktion bzw. Relaxation = langzeitige Längenänderung des Präparates (im Minutenbereich, > 1 min)
- phasische Aktivität = kurzzeitige Längenänderung des Präparates (im Sekundenbereich, < 1 min)
- Frequenz = Anzahl der phasischen Kontraktionen
- Amplitude = der nach Verstärkung vom Schreiber registrierte Betrag der Längenänderung des Präparates

III. E R G E B N I S S E

ALLGEMEINE ERGEBNISSE

1 ABHÄNGIGKEIT DER SPONTANEN UND ELEKTROINDUZIERTEN KONTRAKTILEN AKTIVITÄT VON DER BELASTUNG BZW. DEHNUNG DER PRÄPARATE

Bei der hier angewendeten isotonen Registrierung der kontraktiven Aktivität wird das Präparat durch ein gleichbleibendes Gewicht vorgedehnt, dessen Wert je nach Art und Größe der Präparate variiert werden muß, da sich die einzelnen Harntraktpräparate wegen unterschiedlicher physiologischer Aufgaben und anatomischer Lokalisation morphologisch unterscheiden. Um diesen Unterschieden gerecht zu werden, wurde vor Beginn der Untersuchungsreihe mit Substanzen zunächst die Abhängigkeit der spontanen und elektroinduzierten kontraktiven Aktivität von der Vorbelastung bei isotoner Registrierung geprüft.

Bei den einzelnen Präparaten wurden die Ruhedehnungs- und Entlastungskurven aufgezeichnet und so die für spätere Untersuchungen optimale Belastung ermittelt.

Die Abbildungen 7 und 8 zeigen ausgewählte Beispiele dieser Belastungsversuche. Nach und nach wird die Belastung gesteigert, bis keine weitere Dehnung des Präparates zu erkennen ist, wobei sich auch die Aktivität stark vermindert. Die stufenartigen Veränderungen entsprechen, wenn sie nach unten gehen, einer Dehnung, wenn sie nach oben gehen, einer Verkürzung des Präparates.

Als optimale Belastung während des Versuches erwies sich nicht immer der Wert, bei dem die größte Amplitude zu erreichen war. Zu geringe Belastung ist ungeeignet, da sich dann Volumenschwankungen der Umspülungsflüssigkeit bei der Registrierung der kontraktiven Aktivität als Artefakte darstellen.

Die wirkliche Längenänderung des Präparates ist jeweils mit Hilfe der Ordinatenangabe $l = 1$ cm und dem jeweils bei der Bildbeschreibung angegebenen Verstärkungsfaktor zu ermitteln bzw. den graphischen Darstellungen zu entnehmen. Fehlt die Angabe, ist der Verstärkungsfaktor $1 : 32$.

Pyelon und Ureter

Abb. 7 oben zeigt ein Pyelonpräparat mit spontaner kontraktile Aktivität bei einer Ausgangsbelastung von 0,2 g. Nach schrittweiser Be- und dann Entlastung von maximal 2,5 g ausgehend, wird die Ausgangsaktivität nicht wieder erreicht. Der günstigste Wert liegt bei 0,2 bis 0,5 g und ist u.a. abhängig von der Größe des Tieres bzw. der Nieren.

Auf Abb. 7 unten ist das Belastungsverhalten des Ureters zu sehen. Um keine irreversiblen Schäden zu setzen, wurde nur bis 0,7 g belastet. Der optimale Wert für die Versuchsreihe lag zwischen 0,2 und 0,3 g.

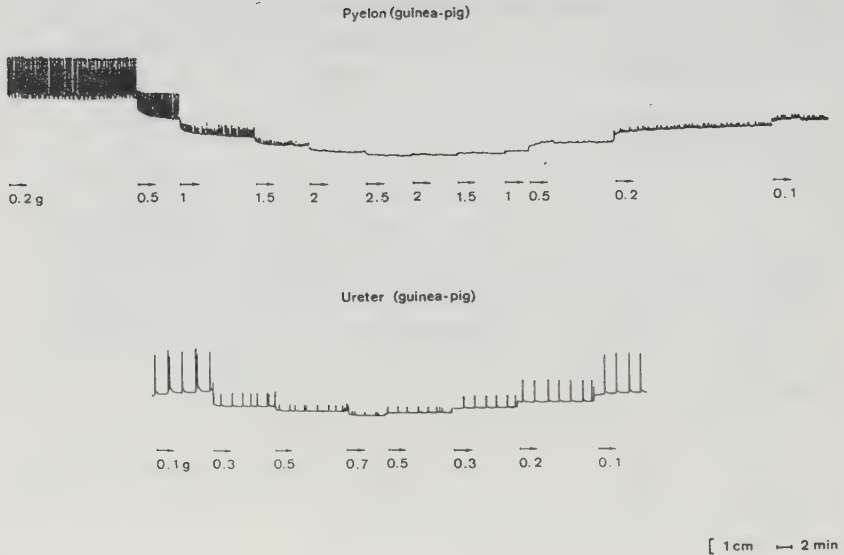


Abb. 7: Dehnungs- und Entlastungskurve des Pyelons und des Ureters vom Meerschweinchen

Anhand von graphischen Darstellungen kann das Dehnungs- und Aktivitätsverhalten der Pyelon- und Ureterpräparate in verschiedenen Belastungszuständen auf den Abb. 8 und 9 verfolgt werden.

Die Amplitude (A) in % der Ausgangsamplitude a) bzw. die prozentuale Längenänderung b) des Präparates werden als Funktion der Belastung G (g) dargestellt.

Graphische Darstellung der Dehnungs- und Entlastungskurve eines Pylonpräparates vom Meerschweinchen:

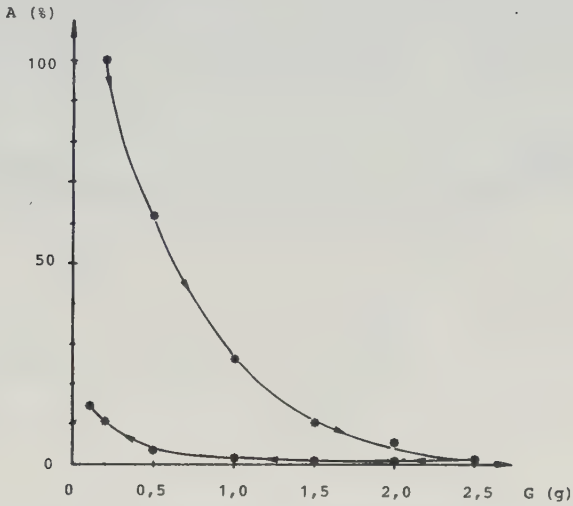


Abb. 8a: Belastungseffekt auf die Amplitude der spontanen phasischen Kontraktionen

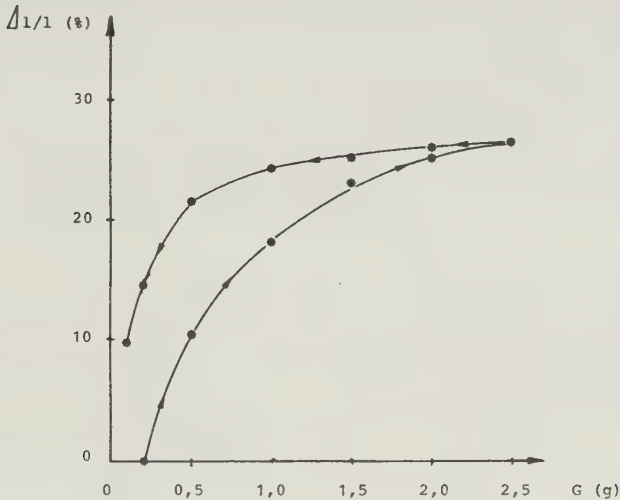


Abb. 8b: Belastungswirkung auf die Präparatlänge

Dehnungs- und Entlastungskurve eines Ureterpräparates vom Meerschweinchen:

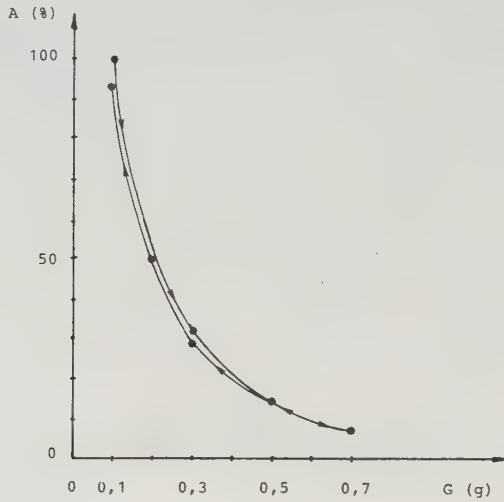


Abb. 9a: Belastungseffekt auf die Amplitude der spontanen phasischen Kontraktionen

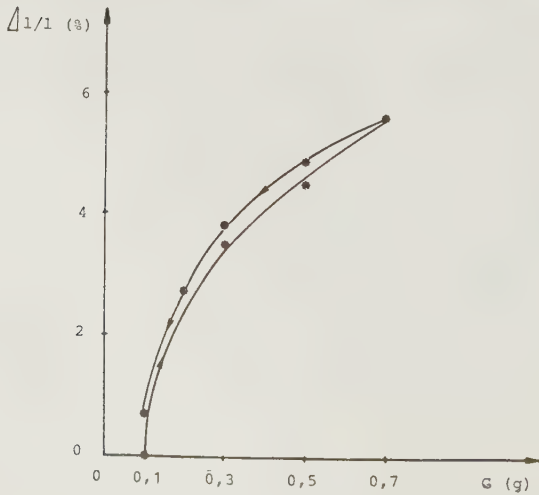


Abb. 9b: Belastungswirkung auf die Präparatlänge

Vesica urinaria

Vesica urinaria (guinea-pig)



Abb. 10: Dehnungs- und Entlastungskurve der a) spontanen und b) elektroinduzierten kontraktilen Aktivität des Meerschweinchendetrusors

Abb. 10a zeigt ein Blasenpräparat mit spontaner kontraktiler Aktivität bei einer Ausgangsbelastung von 0,2 g. Die maximale Belastung beträgt 2,5 g. Bei Entlastung ist bei 0,5 g eine höhere Amplitude zu erkennen als beim selben Gewicht der steigenden Sequenz.

Bei Abb. 10b wird das Blasenpräparat neurogen stimuliert. Optimale Reizantwort ist bei 0,5 g Belastung zu erkennen. Im Vergleich zur spontanen wird die elektroinduzierte Aktivität geringer beeinträchtigt. Selbst bei 3,5 g Belastung zeigt sich noch eine gute kontraktile Reaktion. Bei myogen stimulierten Präparaten zeigte sich ein ähnliches Verhalten, deshalb wurde hierzu auf eine Darstellung verzichtet.

Auf den graphischen Darstellungen Abb. 11b,c ist das Aktivitätsverhalten eines Blasenpräparates bei spontaner kontraktile Aktivität und auf Abb. 11a bei elektroinduzierter Reaktion zu sehen.

Das $\Delta l/l$ - Verhältnis beim elektrisch stimulierten Präparat entspricht den auf Abb. 11c gezeigten Werten.

Deutlich ist bei 11a und 11b der günstigste Belastungswert von 0,5 g zu erkennen (max. Amplitude).

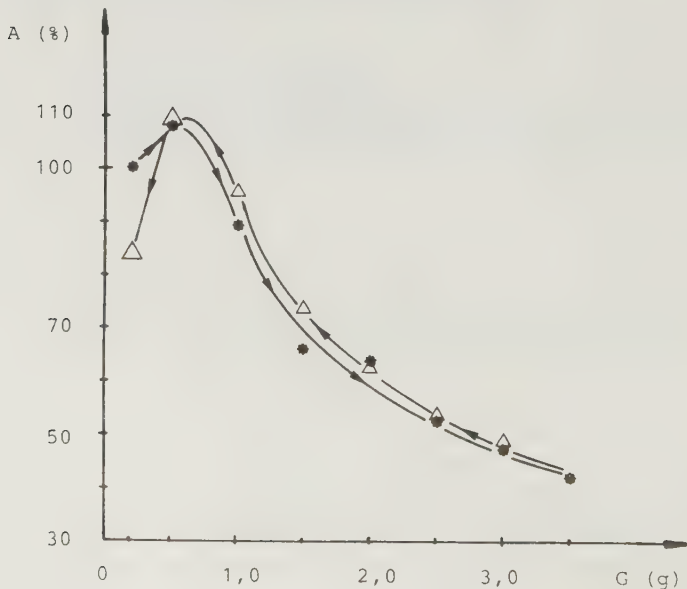


Abb. 11a: Belastungswirkung auf die elektroinduzierte Kontraktionsamplitude eines Meerschweinchen-detrusorpräparates

Dehnungs- und Entlastungskurve eines Meerschweinchen-
detrusorpräparates mit spontaner kontraktile Aktivität:

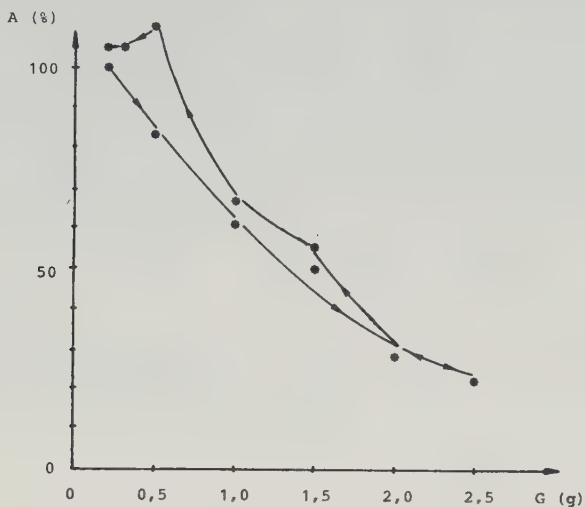


Abb. 11b: Belastungswirkung auf die Amplitude

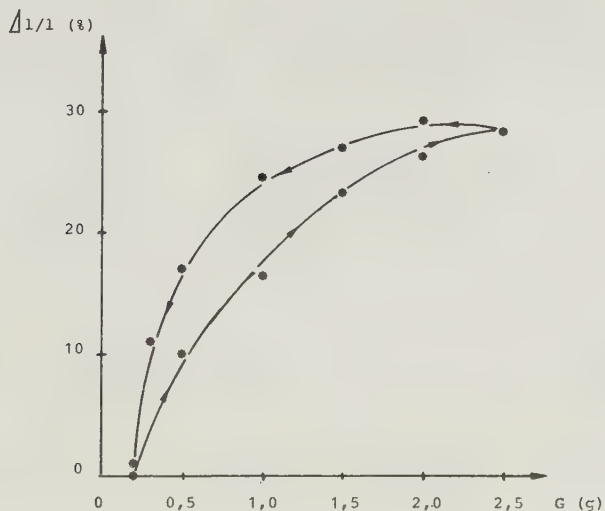


Abb. 11c: Belastungswirkung auf die Präparatlänge

2 VERGLEICH DER AKTIVITÄT DES MEERSCHWEINCHENURETERS IN KREBS- UND MCEWEN-LÖSUNG

Wie im Kapitel "Physiologie des Harntraktes" bereits erwähnt wurde, konnte nur ein Teil der Autoren eine spontane Aktivität bei isolierten Ureterpräparaten des Meerschweinchens ohne Pyelongewebe nachweisen [57, 59]. Bei anderen Autoren [14, 25, 34], die bei ihren Untersuchungen Krebslösung verwendeten, zeigte sich bei Ureterteilen ohne Nierengewebe, also distalen Abschnitten, keine Aktivität.

Diese Erscheinung konnte insofern bestätigt werden, daß bei Verwendung von Krebslösung isolierte Ureterpräparate nur etwa 50 min eine spontane mechanische Aktivität zeigten, bei manchen Präparaten blieb die Aktivität ganz aus (Abb. 12). In McEwen-Lösung blieb die Aktivität länger als 5 h mehr oder weniger unverändert erhalten.

Krebslösung hat folgende Zusammensetzung:

NaCl	119,0 mmol/l
KCl	4,7 mmol/l
CaCl ₂	2,1 mmol/l
NaHCO ₃	14,9 mmol/l
Glucose	6,3 mmol/l
MgSO ₄	1,2 mmol/l
KH ₂ PO ₄	1,2 mmol/l

Möglicherweise ist der hemmende Einfluß von Krebslösung auf die spontane mechanische Aktivität des Ureters auf das Mg-Ion und den niedrigeren Na-Gehalt zurückzuführen. McEwen-Lösung (siehe II.3) enthält kein MgCl₂ und 130 mmol/l NaCl gegenüber 119 mmol/l bei Krebslösung.

Untersuchungen von E. Neu [67] könnten diese Annahme unterstützen. Bei Hinzugabe von MgCl₂ in McEwen-Lösung wird die spontane mechanische Aktivität des Meerschweinchenureters gehemmt.

Abb. 12a zeigt ein mittleres Ureterstück bei Betropfung mit Krebslösung. Nach ca. 90 min hört die Aktivität auf und ist auch mit McEwen-Lösung nicht wiederzuerlangen.

Abb. 12b zeigt ein blasennahes Ureterstück, das ohne vorhergehende Aktivität in Krebslösung nach Lösungswechsel mit McEwen eine langsam ansteigende spontane kontraktile Aktivität entwickelt. Bei Austausch mit frischer Krebslösung hört die Aktivität sofort auf, eine kurzfristige Reaktivierung durch KCl-Gabe ist möglich.

Ureter (guinea-pig)

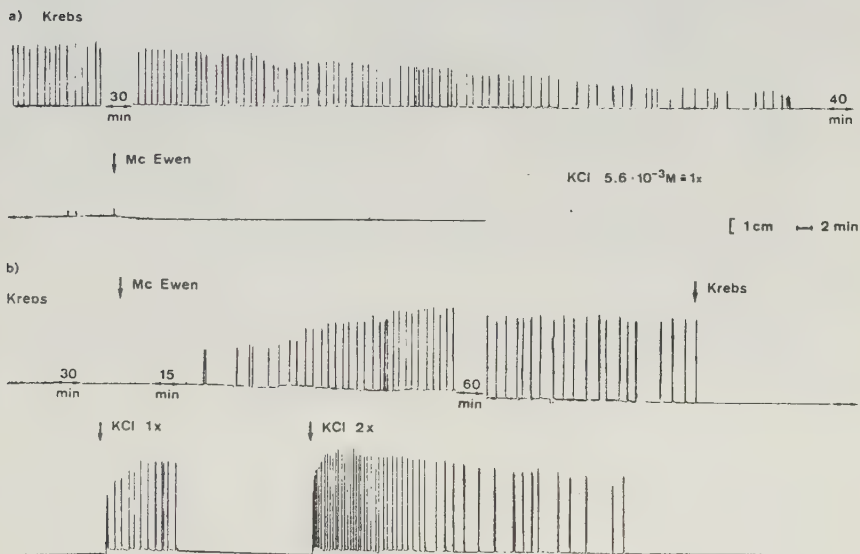


Abb. 12: Spontane kontraktile Aktivität des isolierten Meer-schweinchenureters in Krebs- und in McEwen-Lösung (Verstärkungsfaktor 1:64)

3 KONTRAKTIONSFREQUENZ DES MEERSCHWEINCHENURETERS VON PROXIMAL NACH DISTAL

Lutzeyer [48] und Hannappel [33] beschrieben bei spontan aktiven Muskelstreifen aus verschiedenen Bereichen des Pyeloureters (Pelvis renalis, Übergang zum Ureter, Ureter) eine Abnahme der Frequenz von proximal nach distal, wobei beim proximalen Ureterteil des Meerschweinchens in situ eine Kontraktionsfrequenz von 6-7/min beobachtet wurde.

Diese Erscheinung konnte bestätigt werden und darüberhinaus auf den Ureter in seiner ganzen Länge übertragen werden. Der Ureter eines Meerschweinchens wurde vorsichtig in seiner gesamten Länge freipräpariert, vom Nierenausgang bis zum Blaseneingang in fünf gleiche Teile geteilt und die Aktivität dieser einzelnen Teile aufgezeichnet.

Tab. 1 zeigt die Kontraktionsfrequenzen der einzelnen Abschnitte von drei in ihrer Gesamtlänge untersuchten Ureteren. Die Angabe der Lokalisation der Abschnitte (b-f) ist aus der Abbildung 13 zu erfahren. Die Spalten 1, 2, 3 zeigen die ermittelten Frequenzen in Kontraktionen/min der einzelnen Ureteren. Die letzte Spalte 1-3 zeigt die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung der drei untersuchten Ureteren.

Lokalisation	1	2	3	1-3
b)	5,6	8,0	3,5	5,7 $\pm$ 2,2
c)	3,5	3,3	2,0	2,9 $\pm$ 0,8
d)	-	2,4	2,1	2,2 $\pm$ 0,2
e)	1,5	2,3	1,2	1,6 $\pm$ 0,6
f)	2,3	2,0	0,7	1,6 $\pm$ 0,8

Tab. 1

4 PRÄPARATION DER SOG. "TRIGONUMPRÄPARATE" UND DEREN AKTIVITÄTSMUSTER

Nach ersten Testversuchen, wobei verschiedene Teilstücke (dorsal, ventral, interureteral, usw. gelegen) der Blase geprüft wurden, erwies sich, daß interureteral gelegene Präparate mit Trigonumanteilen ein ganz bestimmtes Aktivitätsmuster zeigten. Abb. 13h stellt den topographisch anatomischen Ort des Präparates sowie dessen Aktivitätsmuster dar. 75% der an dieser Stelle gelegenen Präparate (bei n=12) zeigten dieses typische "Trigonummuster": regelmäßig auftretende tonische Kontraktionen werden von gleichmäßiger phasischer Aktivität überlagert. Bei Detrusorpräparaten ohne Trigonumanteil (Abb. 13g) trat diese Art von Aktivität nicht in Erscheinung.

5 ZUSAMMENFASSENDE DARSTELLUNG VON EINZELNEN AKTIVITÄTS- MUSTERN DES HARNTRAKTES DES MEERSCHWEINCHENS

Auf der Abbildung 13a, g, und h sind repräsentative Aktivitätsmuster der an den entsprechend gekennzeichneten Stellen entnommenen Präparate zu sehen. 13b-f stellen die Aktivität von Teilstücken ein und desselben Ureters, in seiner Gesamtlänge entnommen, dar. Deutlich ist die Abnahme der Kontraktionsfrequenz von proximal nach distal zu erkennen.

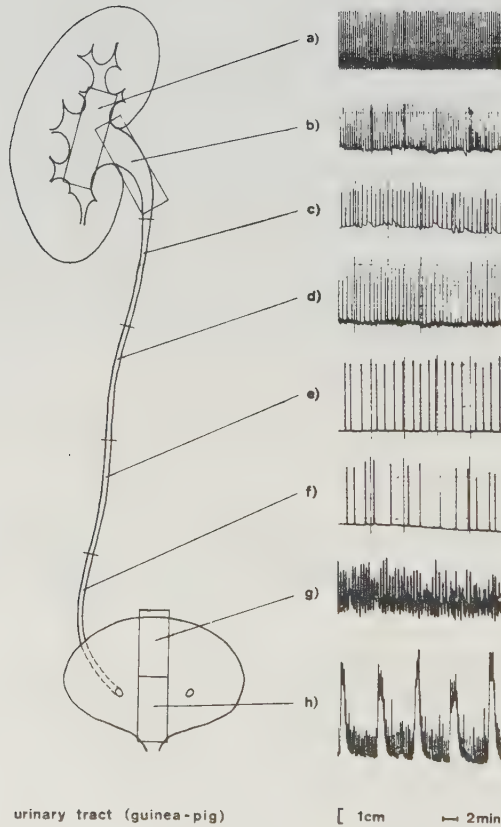


Abb. 13: Topographisches Übersichtsbild der spontanen kontraktilen Aktivitätsmuster des Harntraktes des Meerschweinchens

EINFLUSS VON HgCl_2 AUF DIE SPONTANE UND ELEKTROINDU- ZIERTE KONTRAKTILE AKTIVITÄT DER HARNTRAKTPRÄPARATE DES MEERSCHWEINCHENS UND DES MENSCHEN

1 EINFLUSS AUF DIE SPONTANE KONTRAKTILE AKTIVITÄT DES PYELONS UND DES URETERS

Nachdem sich nach gewisser Anpassungszeit der Präparate eine gleichmäßige spontane kontraktile Aktivität eingefunden hatte, wurden die Präparate mit steigenden Konzentrationen von HgCl_2 belastet. Der Einfluß von HgCl_2 zeigte sich bei allen Präparaten (Mensch und Meerschweinchen, $n=12$) durch mehr oder weniger gleichartige Veränderung des Aktivitätsbildes:

zwischen 10^{-10} und 10^{-8} mol/l HgCl_2 erste Anzeichen der Aktivitätsänderung in Form von Frequenzbeeinträchtigung (meist Abnahme) und Verringerung der Amplitudenhöhe. Ab einer Konzentration von 10^{-5} mol/l HgCl_2 beginnend, wurde die spontane kontraktile Aktivität bis zum völligen Erliegen beeinträchtigt.

1.1 PYELON UND URETER DES MEERSCHWEINCHENS

Abb. 14 zeigt das Aktivitätsverhalten eines Pyelonpräparates unter Einfluß einer steigenden Konzentration von HgCl_2 . Pyelongewebe scheint im Vergleich mit den anderen untersuchten Harntraktpräparaten die größte Toleranz gegenüber der Noxe zu haben. Obwohl leichte Beeinflussungen bei geringeren Konzentrationen zu sehen sind, tritt ein deutlicher Effekt erst bei 10^{-4} mol/l ein. Bei 10^{-8} mol/l HgCl_2 ist eine Frequenzabnahme und Arrhythmie sowie eine Verringerung der Amplitudenhöhe zu erkennen. Bis einschließlich 10^{-6} mol/l bleibt die Rhythmik mehr oder weniger gestört. Bei 10^{-5} mol/l nimmt die Frequenz wieder zu und die Kontraktionen erscheinen regelmäßiger. Diese Art

von Aktivierung bei 10^{-5} mol/l ist auch bei den später folgenden Untersuchungen bei der Blase zu finden. Bei 10^{-4} mol/l HgCl_2 beginnt das Präparat zu "sterben", bei wenig gestörter Kontraktionsfrequenz steigt der Tonus und die Kontraktionsamplitude nimmt ab. Nach Auswaschen mit frischer McEwen-Lösung ist auch nach 150 min keine Erholung des Präparates zu erkennen. Der Kontraktionsmechanismus wird offensichtlich irreversibel geschädigt.

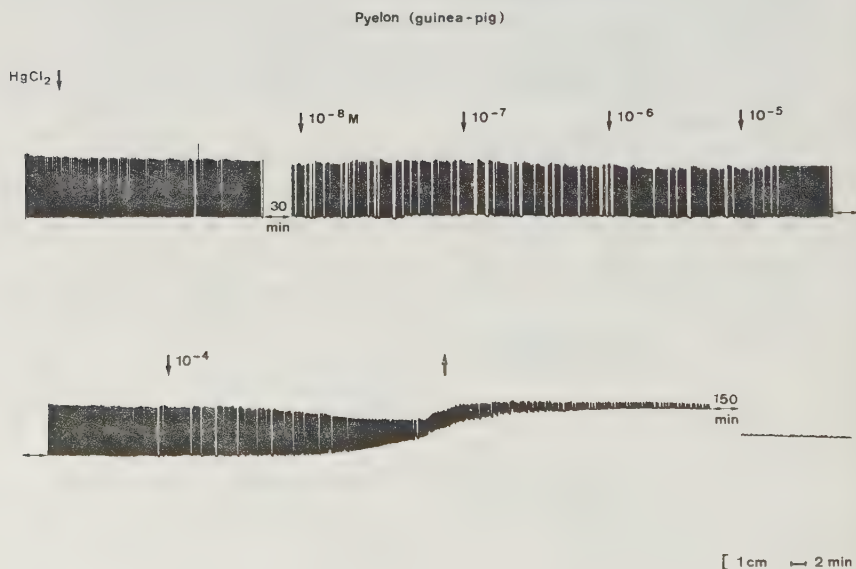


Abb. 14: Einfluß von HgCl_2 auf die spontane kontraktile Aktivität des Pyelons des Meerschweinchens

Ureter (guinea-pig)

HgCl₂ ↓



Abb. 15: Einfluß von HgCl₂ auf die spontane kontraktile Aktivität des Meerschweinchenureters (Verstärkungsfaktor a) 1:64, b) 1:32)

Im Kurvenverlauf der Abb. 15a ist mit steigender HgCl₂-Konzentration eine zunehmende Verringerung der Kontraktionen (= Amplitude) zu erkennen. Die Frequenz nimmt von 10⁻⁷ mol/l bis 10⁻⁶ mol/l HgCl₂ ab. Bei 10⁻⁵ mol/l kommt es nach anfänglicher Frequenzzunahme zu ähnlichem Verhalten wie beim Pylon ab 10⁻⁴ mol/l beschrieben.

Abb. 15b zeigt eine Frequenzverringering bereits nach 10⁻¹⁰ mol/l HgCl₂-Gabe, bei 10⁻⁵ mol/l wiederum eine kurzzeitige Aktivierung mit anschließendem Versiegen der Aktivität. Auch nach zwei Stunden Auswaschzeit zeigt sich nicht das geringste Zeichen einer Aktivität.

1.2 PYELON UND URETER DES MENSCHEN

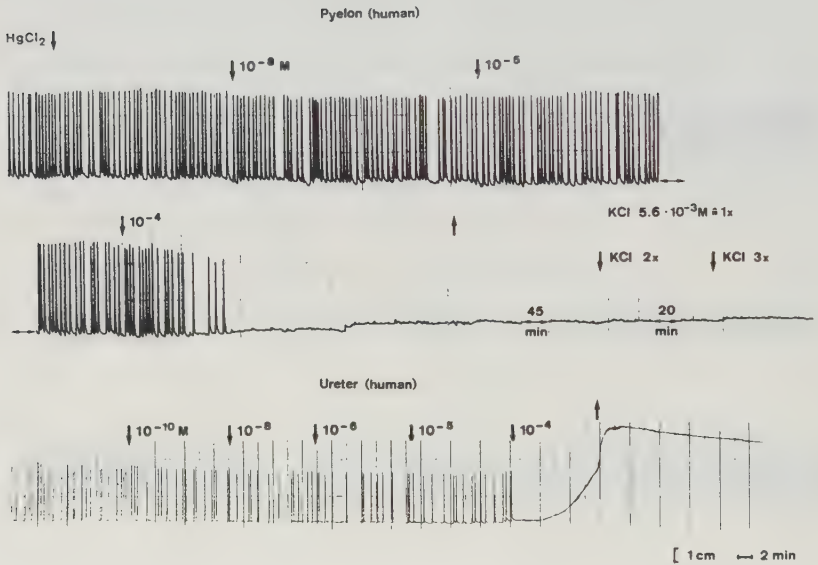


Abb. 16: Einfluß von HgCl_2 auf die spontane kontraktile Aktivität des menschlichen Pyelons (1:64) und Ureters (1:32)

- a) Ähnlich wie beim Meerschweinchen scheint das erregbare Pyelongoewebe das robusteste zu sein. Eine Frequenzbeeinträchtigung ab 10^{-8} mol/l ist nicht sicher nachweisbar, da solche Schwankungen auch manchmal vor Substanzzugabe zu sehen waren. Bei 10^{-4} mol/l kommt die Aktivität nach ca. 10 min zum völligen Erliegen. Eine Auswaschzeit von 45 min und auch Reaktivierungsversuche durch Gabe von KCl können die Schädigung des Präparates nicht aufheben.

- b) Der menschliche Ureter zeigt eine Frequenzzunahme bereits bei 10^{-10} mol/l HgCl_2 . Bei steigender Konzentration von HgCl_2 nimmt sowohl die Frequenz als auch die Amplitude ab. 10^{-4} mol/l bewirken eine sofortige Einstellung jeglicher Aktivität und eine extrem starke Kontraktion des Präparates, die nur allmählich nach dem Auswaschen nachläßt.

1.3 VERGLEICH DER WIRKUNG VON HgCl_2 AUF PYELON UND URETER DES MENSCHEN UND DES MEERSCHWEINCHENS

Bei beiden Arten scheint die glatte Muskulatur des Nierenbeckens die Einwirkung von HgCl_2 am besten tolerieren zu können. Eine eindrucksvolle Reaktion ist jeweils erst nach 10^{-4} mol/l HgCl_2 zu sehen. Erste Störungen der Rhythmik kann man ab einer Konzentration von 10^{-8} mol/l in Erwägung ziehen.

Obwohl sich menschliche Präparate in der Regel als empfindlicher erwiesen, wird die Aktivität des Meerschweinchensureters früher unterbunden (10^{-5} mol/l) als die des menschlichen Ureters (ab 10^{-4} mol/l).

Erste Störungen der motorischen Ureteraktivität treten bei beiden Arten bereits bei einer Konzentration von 10^{-10} mol/l HgCl_2 auf.

Eine quantitative Analyse wurde bei diesen Präparaten nicht durchgeführt, da es sich hier um nicht ausreichend gleichwertige Präparate handelt (Pyelon, Ureter zweier Arten). Die Zielsetzung war eine Feststellung denkbarer Effekte von qualitativer Art.

2 EINFLUSS VON HgCl_2 AUF HARNBLASENPRÄPARATE

Untersucht wurde die Wirkung von HgCl_2 auf Detrusorpräparate vom Meerschweinchen und vom Menschen in den folgenden

vier Aktivitätszuständen:

- a) spontane mechanische Aktivität
- b) elektrisch induzierte neurogene mechanische Aktivität
bei 10 Hz, 0,3 ms, 3 s
- c) elektrisch induzierte neurogene mechanische Aktivität
bei 100 Hz, 0,3 ms, 3 s
- d) elektrisch induzierte myogene mechanische Aktivität
bei 10 Hz, 30-40 ms, 3 s
(siehe auch II.4)

Beim Meerschweinchen wurde zusätzlich die Wirkung auf sog. "Trigonum"-Präparate untersucht, da sie eine höhere und deutlicher sichtbare Sensibilität bei einer Konzentration von 10^{-6} mol/l HgCl_2 zeigten.

Die pH- und Osmolaritätswerte der mit HgCl_2 -belasteten Lösungen waren bei einer Stichprobe im Vergleich mit unbelasteter Kontrolllösung nach dem Versuch nur unwesentlich verändert. Bei mit 10^{-5} mol/l HgCl_2 -belasteter Lösung waren sie im Vergleich zur Kontrolle gleich (unbegast: pH 7,9; 359 mosmol/l).

Im folgenden werden die Effekte von HgCl_2 phänomenologisch anhand von Bildern beschrieben.

Eine quantitative Analyse der Effekte ist aus den graphischen Darstellungen zu ersehen.

Um vergleichende Ergebnisse zu erhalten, wurde die mittlere Größe der Kontraktionsamplituden bei ein und demselben Präparat (jeweils fünf Amplituden pro HgCl_2 -Konzentration) prozentual mit der mittleren Ausgangsamplitude (= 100%; vor Substanzzugabe) verglichen.

Von diesen bei n Präparaten errechneten Werten wurden anschließend der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet und die Ergebnisse auf ihre Signifikanz (p) mit Hilfe des t-Tests geprüft.

Die Tonusänderung wurde auf die gleiche Weise ermittelt, wobei die Tonusänderung (= Längenänderung des Präparates) auf die Ausgangslänge (= 100%; vor Substanzgabe) bezogen ist.

2.1 EINFLUSS VON HgCl_2 AUF DIE SPONTANE MECHANISCHE AKTIVITÄT VON DETRUSORPRÄPARATEN DES MEERSCHWEINCHENS

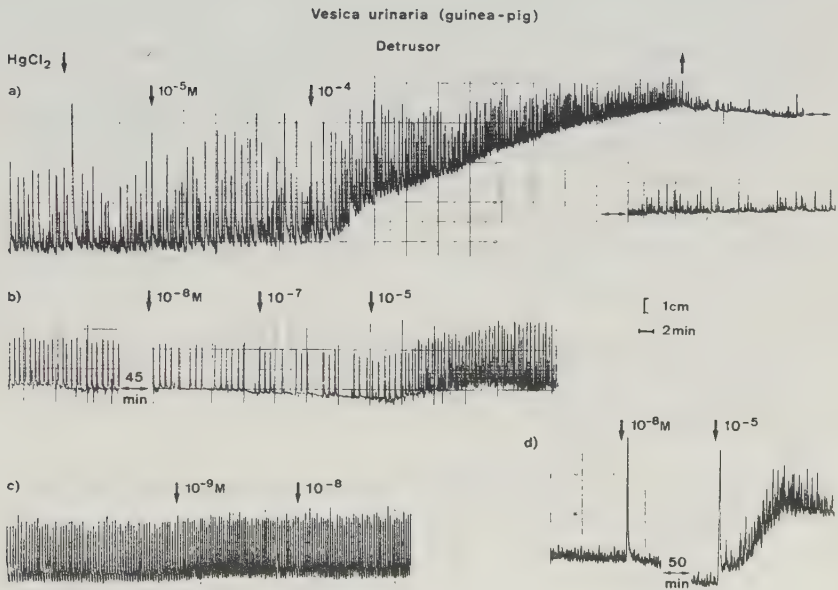


Abb. 17: Reaktionen des Meerschweinchendetrusors nach Behandlung mit HgCl_2

Die Abb. 17 zeigt verschiedene Reaktionsweisen der Detrusormuskelpreparate des Meerschweinchens:

- a) Hier verstärkt Quecksilberchlorid bei einer Konzentration von 10^{-5} mol/l sichtbar die phasische Aktivität sowohl in der Stärke der Kontraktion (Amplitude) als auch in der Frequenz der einzelnen Kontraktionen. Bei 10^{-4} mol/l

sieht man eine sehr starke Tonuszunahme und einen weiteren Anstieg der phasischen Kontraktionen. Beginnender Tonusanstieg war in der Regel bereits bei 10^{-6} mol/l und deutlicher Tonusanstieg bei 10^{-5} mol/l zu sehen. Nach dem Auswaschen zeigt sich eine Restkontraktion mit stark geminderter phasischer Aktivität.

- b) Bei manchen Präparaten bewirkt HgCl_2 bereits bei 10^{-7} mol/l eine sichtbare Frequenz- und Amplitudenabnahme der phasischen Kontraktionen. Höhere Konzentrationen wirken ähnlich wie unter a) beschrieben. Die bei diesem Beispiel zu sehende leichte Abnahme des Basaltonus ist wahrscheinlich nicht auf HgCl_2 zurückzuführen, da diese Erscheinung langfristig auch bei unbehandelten Präparaten zu beobachten war.
- c) zeigt das Beispiel einer Frequenzzunahme der phasischen Kontraktionen bei einer HgCl_2 -Konzentration von 10^{-9} mol/l.
- d) Beispiel für eine sofortige kurzdauernde Kontraktion bei initialer Berührung mit HgCl_2 . In Konzentrationsbereichen 10^{-6} mol/l waren Reaktionen bei Erstberührung mit der Substanz oft deutlicher ausgeprägt als bei nächst höheren Konzentrationen.

Auf den folgenden Abb. 18a und 18b wird die spontane Aktivität des Detrusors vom Meerschweinchen in Abhängigkeit von der HgCl_2 -Konzentration dargestellt:

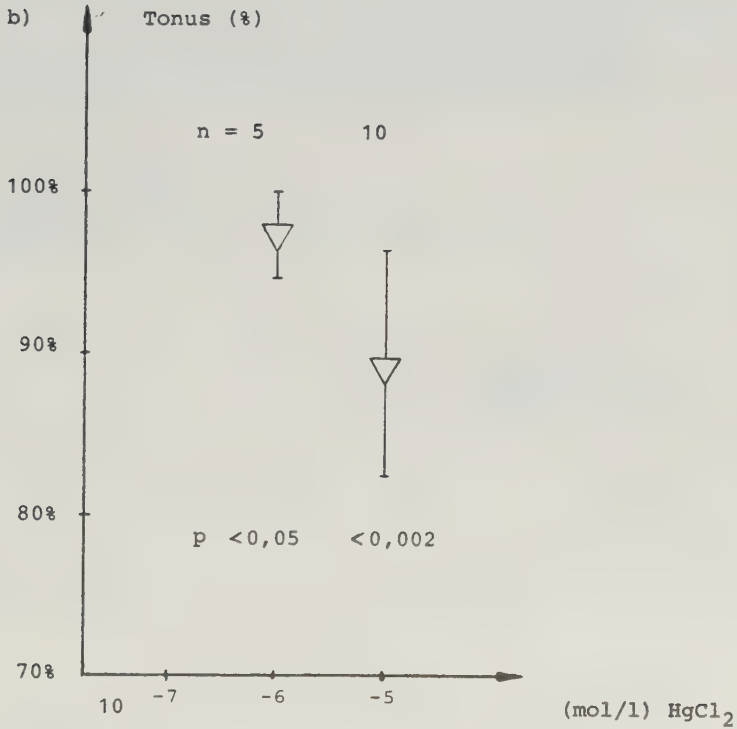


Abb 18a: Statistische Analyse des Einflusses von HgCl_2 auf den basalen Detrusortonus des Meerschweinchens. Die Basaltonusänderung ist in % zur Präparatausgangslänge (= 100%) angegeben.

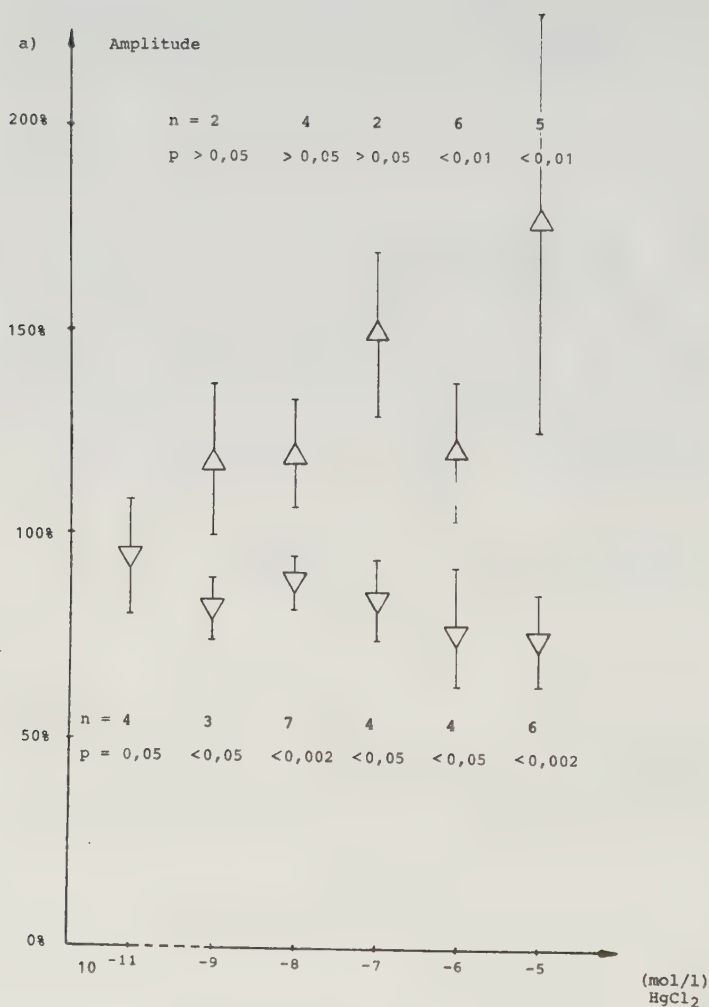


Abb. 18b: Statistische Analyse des Einflusses von HgCl₂ auf die spontane Detrusoraktivität des Meerschweinchens. Die Amplitudenänderung der spontanen phasischen Kontraktionen ist in % zur Ausgangsamplitude (= 100%) angegeben.

2.2 EINFLUSS VON HgCl_2 AUF DIE SPONTANE MECHANISCHE AKTIVITÄT VON "TRIGONUM"-PRÄPARATEN DES MEERSCHWEINCHENS

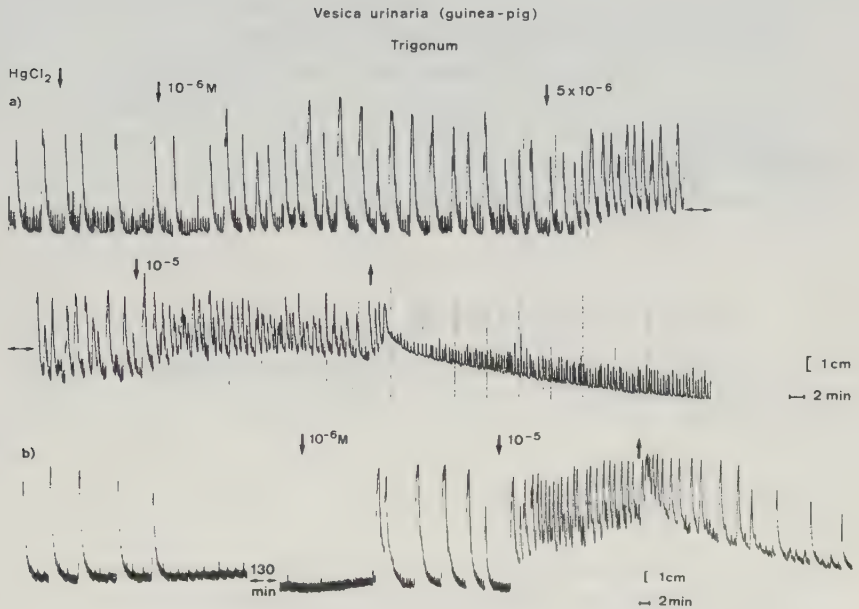


Abb. 19: Einfluß von HgCl_2 auf die spontane kontraktile Aktivität von "Trigonumpräparaten" des Meerschweinchens (Verstärkungsfaktor 1:16, $n=8$)

Beschreibung der Abb. 19:

- a) Bei einer Konzentration von 10^{-6} mol/l HgCl_2 verdoppelt sich die Frequenz der tonischen Kontraktionen im Vergleich zur Ausgangssituation. Bei $5 \times 10^{-6} \text{ mol/l}$ HgCl_2 beginnt eine Tonuszunahme, die Frequenz der tonischen Kontraktionen ist verdreifacht, bis das Präparat schließlich bei 10^{-5} mol/l HgCl_2 in phasische Kontraktionen übergeht.

Nach dem Auswaschen geht der Tonus zur Ausgangslinie zurück, die tonischen Kontraktionen bleiben aus, während die phasische Aktivität weiterhin zu sehen ist.

- b) Bei einer Konzentration von 10^{-6} mol/l HgCl_2 kommt es zu einer Induktion von tonischen Kontraktionen, nachdem diese über zwei Stunden ausgeblieben waren. Nach 10^{-5} mol/l HgCl_2 und Auswaschen zeigt sich ähnliches Verhalten des Präparates wie unter a) beschrieben. Die Amplituden- höhe der Kontraktionen ist bei 10^{-5} mol/l stark verkleinert (bis zu 50%) und wird nach dem Auswaschen nicht wieder erreicht.

2.3 EINFLUSS VON HgCl_2 AUF DIE ELEKTROINDUZIERTE KONTRAKTILE AKTIVITÄT VON DETRUSORPRÄPARATEN DES MEERSCHWEINCHENS

Beschreibung der Abb. 20:

- a) Bei 10^{-8} bis 10^{-6} mol/l HgCl_2 kann eine Abnahme der Kontraktionsamplituden nach neuraler Elektrostimulation beobachtet werden. Bei 10^{-5} mol/l kam es bei 25% der Präparate zu Amplitudenzunahme (75% = Abnahme), bei 50% zu einer Steigerung der phasischen Aktivität und bei allen Präparaten spätestens bei 10^{-5} mol/l zu einem Tonusanstieg.
- b) Bei myogener Stimulation sind nach 10^{-8} mol/l HgCl_2 keine sichtbaren Veränderungen zu sehen, überhaupt waren die durch myogene Stimulation hervorgerufenen Kontraktionsamplituden weniger verkürzt als die neurogen stimulierten.

Vesica urinaria (guinea-pig)

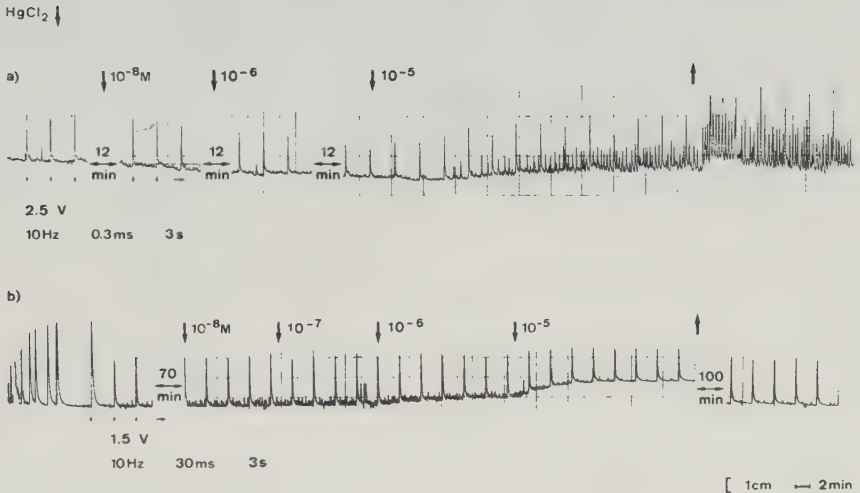


Abb. 20: Einfluß von HgCl₂ auf die elektroinduzierte neurogene (a) und myogene (b) kontraktile Reaktion des Meerschweinchendetrusors
(Verstärkungsfaktor a) 1:16, b) 1:64)

Auf den folgenden Abbildungen 21a,b,c wird der Einfluß von HgCl₂ auf die elektroinduzierte kontraktile Aktivität graphisch dargestellt.

In Abhängigkeit von der HgCl₂-Konzentration sind angegeben:

- a) die Änderung der Amplitude in % zur elektrisch induzierten Ausgangsamplitude (= 100%)
- b) die Tonusänderung in % zur Präparatausgangslänge (= 100%)

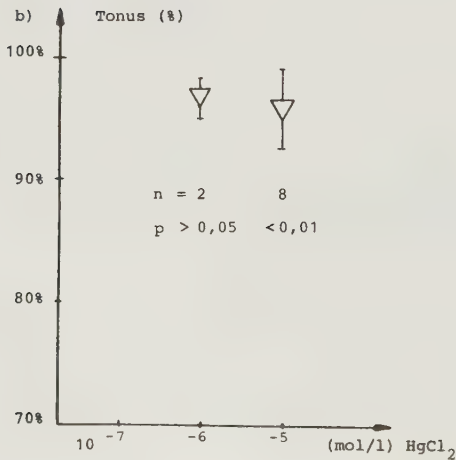
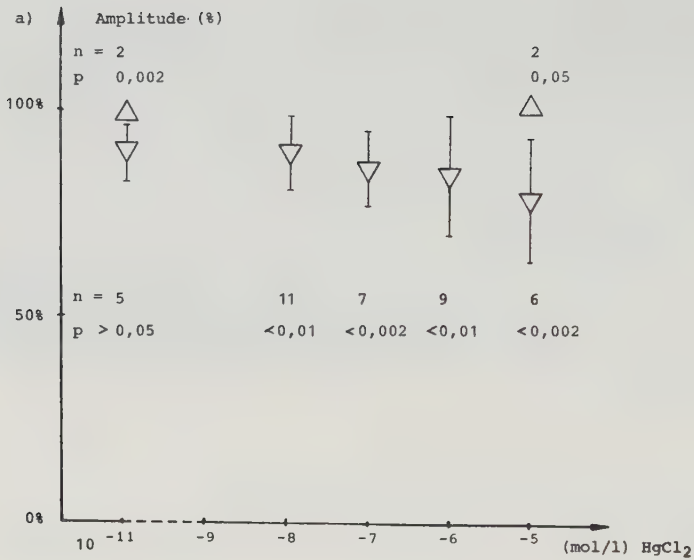


Abb. 21a: Statistische Analyse des Einflusses von HgCl₂ auf die elektroinduzierten neurogenen (10 Hz, 0,3 ms, 3 s) Kontraktionen und den Basaltonus des Meerschwindetrusors

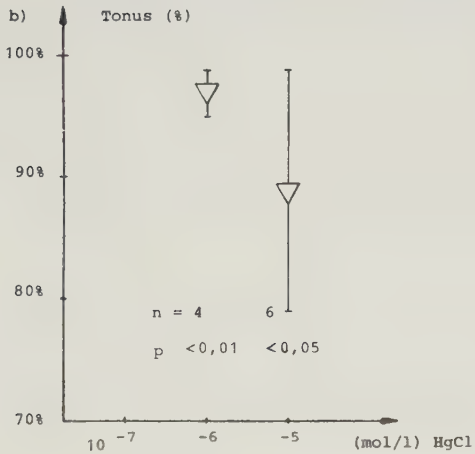
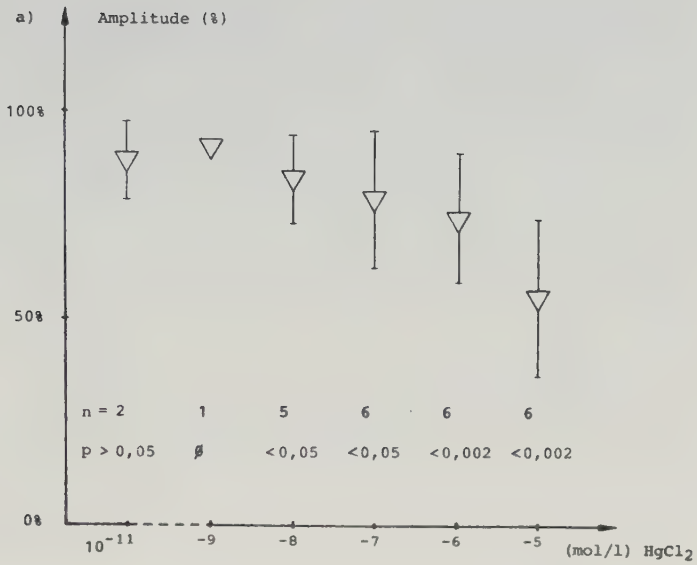


Abb. 21b: Statistische Analyse des Einflusses von HgCl_2 auf die elektroinduzierten neurogenen (100 Hz, 0,3 ms, 3 s) Kontraktionen und den Basaltonus des Meerschweinchendetrusors

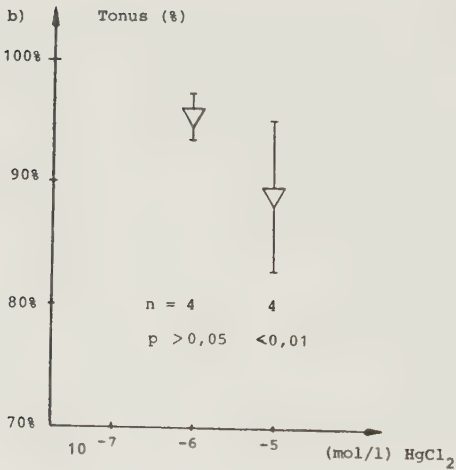
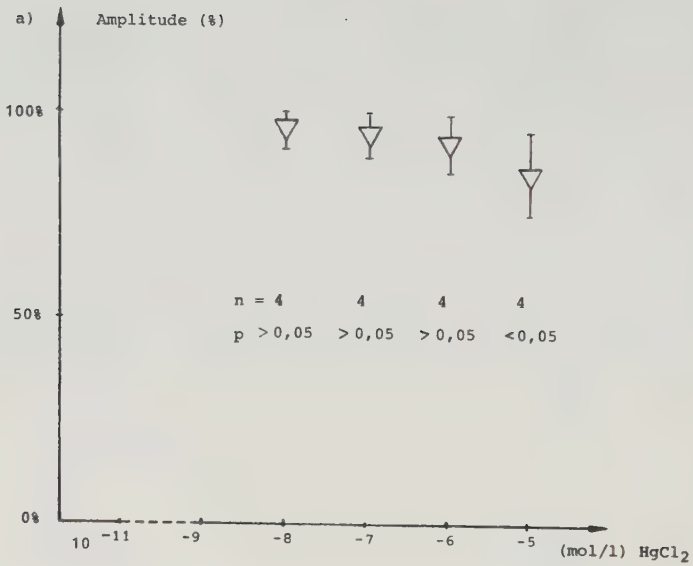


Abb. 21c: Statistische Analyse des Einflusses von HgCl_2 auf die elektroinduzierten myogenen (10 Hz, 40 ms, 3 s) Kontraktionen und den Basaltonus des Meerschweinchendetrusors

2.4 DIE WIRKUNG VON HgCl_2 AUF DIE SPONTANE KONTRAKTILE AKTIVITÄT VON DETRUSORPRÄPARATEN DES MENSCHEN

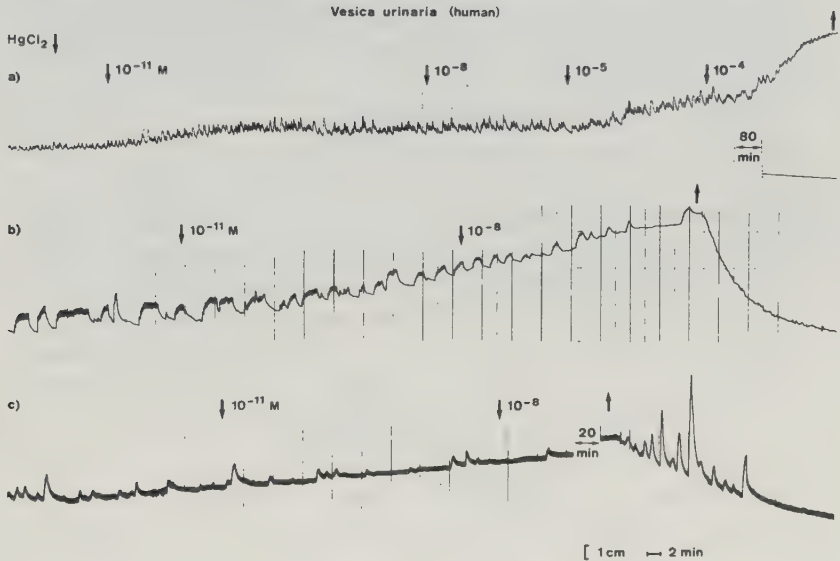


Abb. 24: Einfluß von HgCl_2 auf die spontane kontraktile Aktivität menschlicher Detrusorpräparate (Verstärkungsfaktor: a, b) 1:128, c) 1:64)

Die Abb. 24 zeigt u.a. von a)-c) ein gewisses Spektrum von Aktivitätsmustern der menschlichen Harnblasenpräparate. Dies ist wahrscheinlich zum einen auf die unterschiedliche topographisch-anatomische Herkunft, zum anderen auf die unterschiedliche Behandlung (Prämedikation, OP-Art und -Verlauf, Transportumstände) vor Versuchsbeginn zurückzuführen. Der Einfluß darauf seitens des Untersuchers ist aus technischen Gründen verständlicherweise bei menschlichen Präparaten sehr gering.

- a) Bei Belastung mit 10^{-11} mol/l HgCl_2 kommt es zu einer Aktivitätszunahme (Amplitudenhöhe, Frequenzsteigerung) mit beginnendem Tonusanstieg. 10^{-8} und 10^{-5} mol/l beeinflussen weniger die phasische Aktivität, wohl aber den Tonus im Sinne einer weiteren Steigerung. 10^{-4} mol/l HgCl_2 rufen einen starken Tonusanstieg hervor und die phasische Aktivität verschwindet. Nach einer Auswaschzeit von 80 min kommt es zu keiner Erholung des Präparates, jegliche Aktivität bleibt unterbunden.
- b) Wie bei a) kommt es hier ab 10^{-11} mol/l HgCl_2 zu einem kontinuierlichen Tonusanstieg bei zunehmender Aktivitätseinschränkung. Eine initiale Aktivierung, wie bei a), ist nicht zu erkennen. Nach dem Auswaschen relaxiert sich das Präparat zwar bis zum Ausgangszustand, ein Wiederaufkommen der Kontraktionen jedoch unterbleibt.
- c) Ähnliches Verhalten wie bei b), auffallend ist die überschwengliche Aktivität nach Auswaschen der Substanz, die schließlich doch in totale Inaktivität übergeht.

2.5 EINFLUSS VON HgCl_2 AUF DIE ELEKTROINDUZIERTE KONTRAKTILE REAKTION VON DETRUSORPRÄPARATEN DES MENSCHEN

Die folgende Abb. 25 zeigt die Reaktion des Präparates nach neuraler Elektrostimulation mit a) 100 Hz und b) 10 Hz:

- a) zeigt beginnenden Tonusanstieg bei einer Konzentration von 10^{-11} mol/l HgCl_2 , die Kontraktionsamplitude wird zunehmend kleiner. 10^{-8} mol/l HgCl_2 wirkt deutlich störend auf den Kontraktionsablauf, Wegnahme der Substanz führt zur sofortigen Verstärkung der elektroinduzierten Kontraktionen (eine Reduzierung von bis zu 30% jedoch bleibt erhalten), der Basaltonus geht langsam in seinen Ausgangszustand zurück.
Wird das Präparat nach ca. 60 min erneut mit 10^{-8} mol/l HgCl_2 belastet, ist eine weit stärkere Beeinträchtigung (Amplitudenabnahme, Tonusanstieg) des Kontraktionsmechanismus zu sehen als bei Erstberührung mit 10^{-8} mol/l HgCl_2 .

b) Beispiel b) zeigt den typischen Wirkungsablauf, wie er bei spontan aktiven Präparaten zu finden ist.

Mit steigender HgCl_2 -Konzentration zunehmender Tonusanstieg und kleiner werdende Amplitude, nach einer Auswaschzeit von 30 min bleibt eine gewisse Restaktivität erhalten.

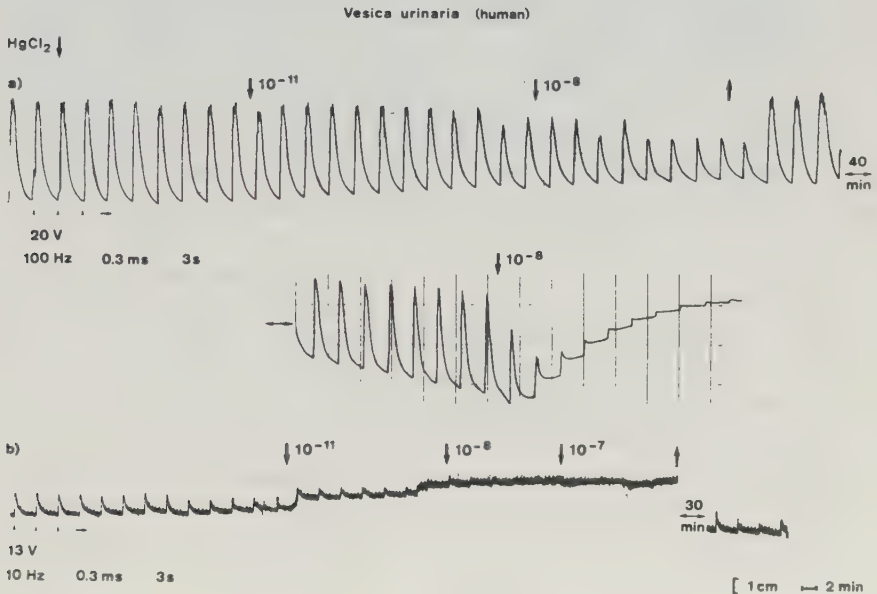


Abb. 25 (Verstärkungsfaktor 1:64)

Auf eine graphische Darstellung der Wirkung von HgCl_2 auf Humanpräparate muß hier leider verzichtet werden, da wegen schwierigeren Beschaffungsbedingungen eine für die statistische Auswertung ausreichende Anzahl von Testpräparaten nicht zur Verfügung stand. Durch die Ergebnisse bei den Meerschweinchenpräparaten und deren Wiederholbarkeit kann man aber wohl davon ausgehen, daß die gezeigten Beispiele für menschliche Präparate repräsentativ sind.

2.6 VERGLEICH DER WIRKUNG VON HgCl_2 AUF DETRUSORPRÄPARATE DES MENSCHEN UND DES MEERSCHWEINCHENS

Prinzipiell kann man sagen, daß die Wirkung von HgCl_2 auf die motorische Reaktion der Harnblasenpräparate beider Arten die gleiche ist, d.h. manchmal Aktivitätszunahme bei Erstberührung mit HgCl_2 , dann in der Regel Hemmung der Kontraktion, verbunden mit Tonusanstieg bei steigender Konzentration von HgCl_2 .

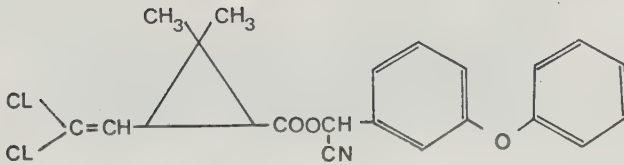
In der Regel wurde die Ausgangsaktivität auch nach einer Auswaschzeit von 1 h nicht mehr erreicht, bzw. die Aktivität kam völlig zum Erliegen, was auf eine irreversible Schädigung des Kontraktionsmechanismus schließen läßt.

Ein deutlicher Unterschied beim Vergleich beider Arten ist bei der erste Effekte auslösenden Konzentration zu sehen. Vergleichbare Reaktionen, die beim Meerschweinchen-detrusor bei 10^{-6} - 10^{-5} mol/l HgCl_2 -Konzentrationen auftreten, sind bei menschlichen Präparaten bereits bei 10^{-11} - 10^{-8} mol/l zu beobachten.

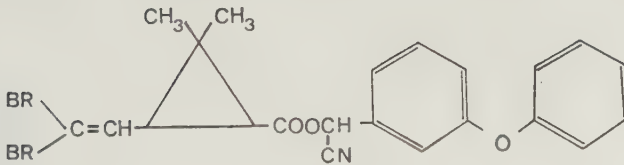
Bei einigen menschlichen Präparaten konnte man Reaktionen bereits bei einer Konzentration von 10^{-14} mol/l HgCl_2 nicht sicher ausschließen. Diese Erscheinung ist mit Vorbehalt zu betrachten, falls sie sich jedoch als richtig erweisen sollte, müßte man ihr große Aufmerksamkeit entgegenbringen.

3 EINFLUSS VON CYPERMETHRIN AUF DIE SPONTANE BZW. ELEK-
TROINDUZIERT KONTAKTILE AKTIVITÄT VON ORGANPRÄPARATEN
DES MEERSCHWEINCHENS

Cypermethrin, ein Insektizid aus der Pyrethroidreihe, wurde als Testsubstanz in Ethanol gelöst verwendet. Um eine Wirkung des Lösungsmittels Ethanol allein auszuschließen, wurde die Äquivalentmenge Ethanol für 10^{-4} mol/l Testsubstanz getestet. Ethanol in dieser Menge zeigte keinen Einfluß auf die mechanische Aktivität der Präparate.



CYPERMETHRIN



DELTAMETHRIN

Abb. 26: Strukturformel von Cypermethrin und Deltamethrin, beide aus der Gruppe der α -cyano-3phenoxy-benzyl Pyrethroide

3.1 EINFLUSS VON CYPERMETHRIN AUF DIE SPONTANE KONTRAKTILE AKTIVITÄT DES PYELOUS UND DES URETERS DES MEERSCHWEINCHENS

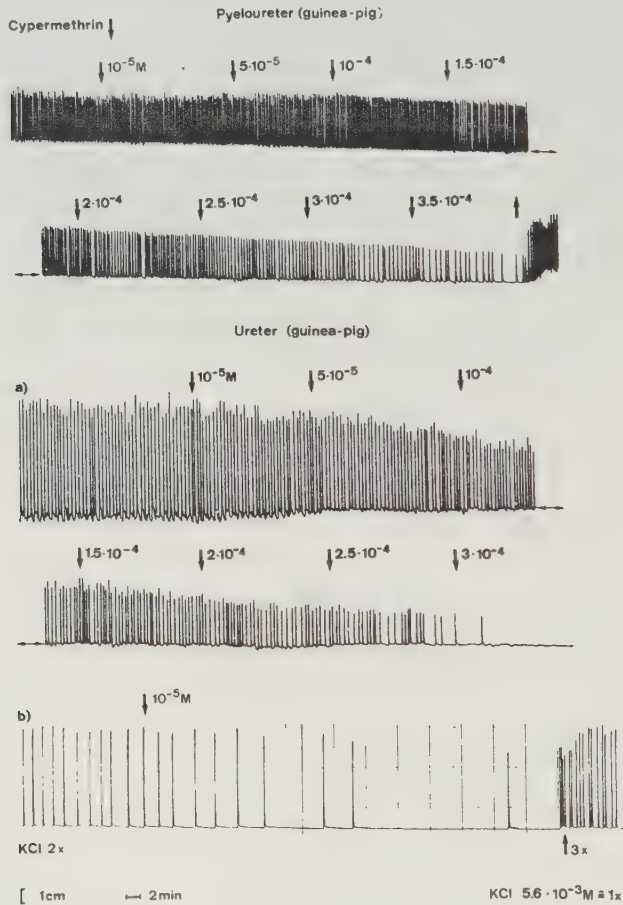


Abb. 27: Einfluß von Cypermethrin auf die spontane kontraktile Aktivität des Pyeloureters des Meerschweinchens (Verstärkungsfaktor: Pyeloureter 1:64; Ureter a) 1:64, b) 1:32)

Die Abb. 27 zeigt zuoberst die Wirkung auf ein Pyelo-ureterpräparat, d.h. dieses Präparat besteht aus Nierenbeckengewebe mit proximalem Ureteranteil. Nierenbeckenpräparate erwiesen sich, wie auch bei anderen Stoffen, als relativ robust. Eine deutliche Veränderung tritt erst bei $1,5 \times 10^{-5}$ mol/l Cypermethrin auf. Sowohl die Kontraktionsamplitude, als auch deren Frequenz wird verringert. Dieser hemmende Einfluß verstärkt sich deutlich mit steigender Konzentration. Ein Einfluß auf den Tonus ist nicht zu erkennen (vgl. Wirkung von HgCl_2). Nach dem Auswaschen kommt es sofort zu einer starken Aktivitätszunahme mit Tonusanstieg, langfristig jedoch bleibt eine verminderte Leistungsfähigkeit der Präparate bestehen (siehe auch Abb. 28).

- a) Der Ureter des Meerschweinchens reagiert sensibler und zeigt bereits bei 10^{-5} mol/l Cypermethrin beginnende Amplitudenverringering, bei Konzentrationssteigerung weitere Amplitudenabnahme mit Frequenzabnahme bis zum völligen Erliegen.
- b) Einige Ureterpräparate zeigten keine spontane Reaktion und mußten mit KCl aktiviert werden. Wie dieses Beispiel zeigt, ist bei diesen Präparaten schon bei 10^{-5} mol/l eine beträchtliche Hemmung der Aktivität zu sehen. Erneute Gabe von KCl bewirkt bei diesen Cypermethrinkonzentrationen kurzfristige Reaktivierung.

Die Wirkung auf ein isoliertes Nierenbeckenpräparat ohne Ureteranteil ist auf der Abb. 28 zu sehen. Der Einfluß auf die Aktivität entspricht dem, wie bei der vorhergehenden Abb. 27 beschrieben; zusätzlich ist hier der Verlauf der vermindert bleibenden Aktivität nach ca. 90 min Auswaschzeit zu sehen.

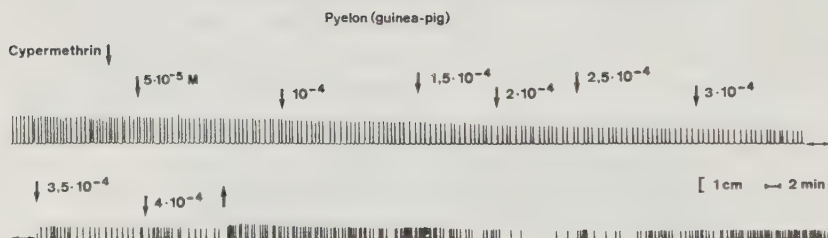


Abb. 28: Einfluß von Cypermethrin auf die spontane kontraktile Aktivität des Meerschweinchenpyelons

Die Abbildungen 29a und b zeigen den Einfluß von Cypermethrin auf die Kontraktionsfrequenz und -amplitude des Meerschweinchenureters in Form von graphischen Darstellungen.

Die Amplitude (A) in % der Ausgangsamplitude a) bzw. die prozentuale Frequenzänderung b) des Präparates werden als Funktion der Cypermethrinkonzentration (mol/l) dargestellt.

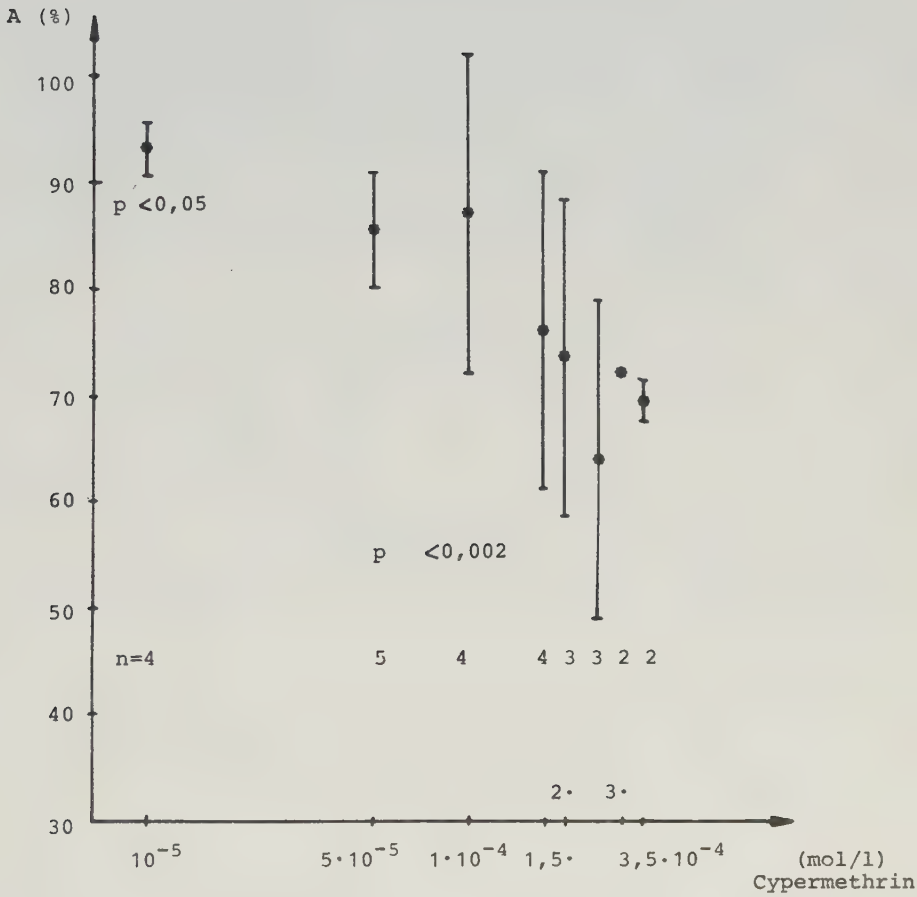


Abb. 29a: Einfluß von Cypermethrin auf die Kontraktionsamplitude des Meerschweinchenureters

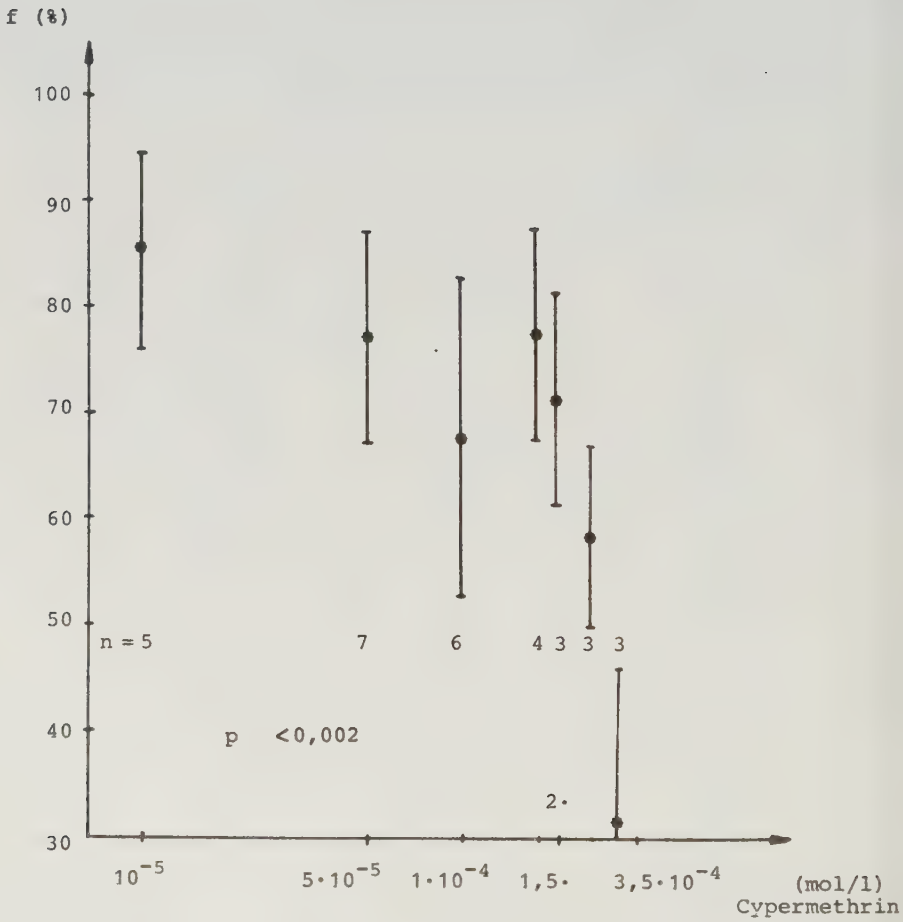


Abb. 29b: Einfluß von Cypermethrin auf die Kontraktionsfrequenz des Meerschweinchenureters

3.2 EINFLUSS VON CYPERMETHRIN AUF DIE SPONTANE BZW. ELEKTRO- INDUZIerte MOTORISCHE REAKTION DER HARNBLASE DES MEER- SCHWEINCHENS

Wie bei den Untersuchungen der HgCl_2 -Wirkung auf die Harnblasenpräparate des Meerschweinchens wurden auch beim Cypermethrintest die gleichen Aktivitätsarten herangezogen: spontane mechanische Aktivität, "Trigonumaktivität" und elektrisch induzierte mechanische Aktivität (genauere Beschreibung siehe S.44).

3.2.1 EINFLUSS VON CYPERMETHRIN AUF DIE SPONTANE KONTRAKTILE AKTIVITÄT VON DETRUSORPRÄPARATEN DES MEERSCHWEINCHENS

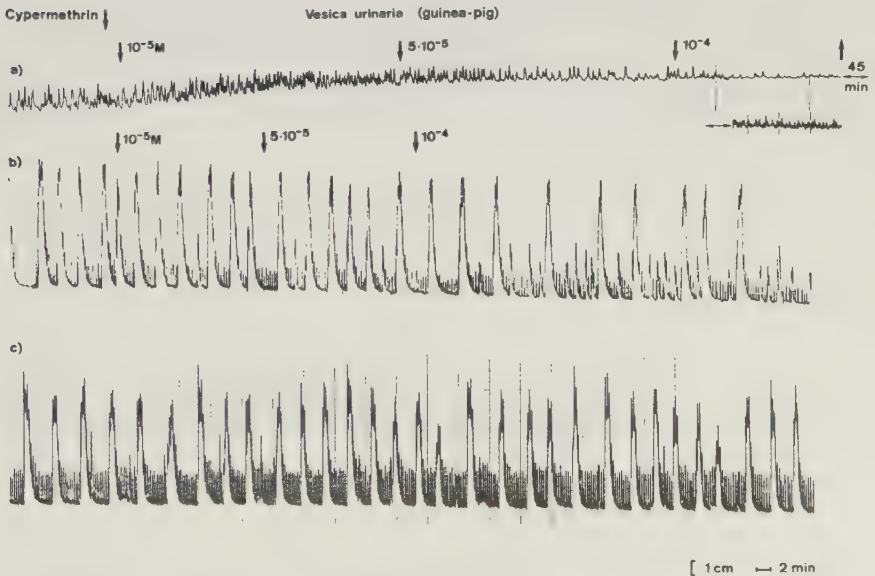


Abb. 30: a) Detrusor; b,c) Trigonum

Abb. 30a zeigt das Verhalten der Aktivität des Detrusorpräparates bei Einwirkung von Cypermethrin. Bei 10^{-5} mol/l beginnend kommt es zu einer kontinuierlichen Aktivitätsabnahme bei leichter Tonuszunahme. Die Aktivität 45 min nach Gabe von frischer McEwen-Lösung weist darauf hin, daß die Substanz nur teilweise auswaschbar ist.

Auf Abb. 31 ist der Einfluß von Cypermethrin auf die spontane kontraktile Aktivität der Blasenpräparate in Form einer graphischen Darstellung zu sehen.

Die Amplitude (A) wird als Funktion der Cypermethrin-konzentration (mol/l) dargestellt, wobei 100% dem Amplitudenausgangswert vor Substanzzugabe entsprechen.

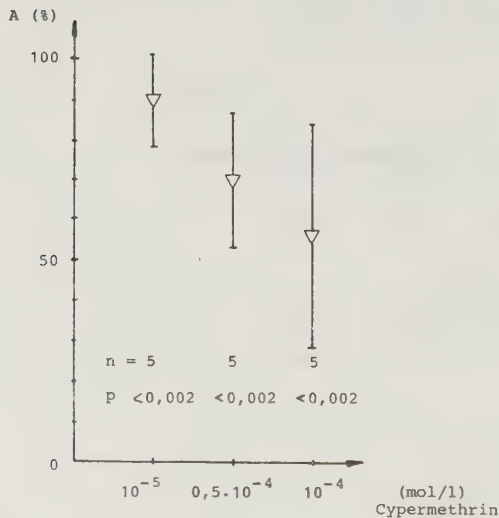


Abb. 31: Einfluß von Cypermethrin auf die spontane kontraktile Aktivität des Meerschweinchendetrusors

3.2.2 DIE WIRKUNG VON CYPERMETHRIN AUF DIE SPONTANE KON- TRAKTILE AKTIVITÄT VON "TRIGONUM"-PRÄPARATEN DES MEERSCHWEINCHENS

Abb. 30b stellt die Wirkung auf spontane mechanische Trigonumaktivität dar. Bei einer Konzentration von 10^{-4} mol/l Cypermethrin reduziert sich die Frequenz der tonischen Kontraktionen um fast 50% (HgCl_2 bewirkte eine Zunahme der Frequenz). Der Einfluß auf den Tonus und die Amplitudenhöhe ist in diesem Falle gering.

Abb. 30c zeigt das Verhalten eines Kontrollpräparates ohne Cypermethrinbelastung: Es sind keine sichtbaren Veränderungen zu sehen.

3.2.3 DIE WIRKUNG VON CYPERMETHRIN AUF DIE ELEKTRO- INDUZIERT KONTAKTILE REAKTION VON DETRUSOR- PRÄPARATEN DES MEERSCHWEINCHENS

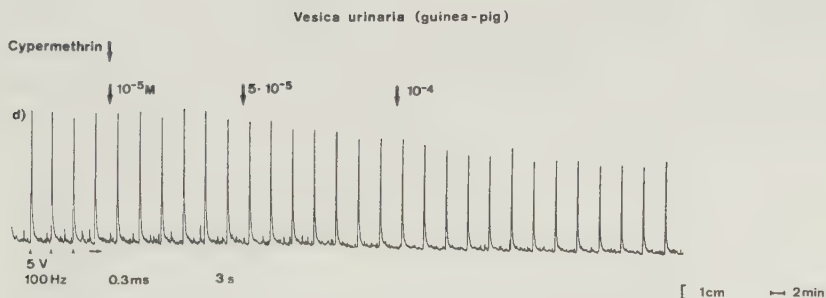


Abb. 32: Einfluß von Cypermethrin auf die elektroinduzierte kontraktile Reaktion des Meerschweinchendetrusors

Abb. 32 stellt ein repräsentatives Beispiel der Cypermethrinwirkung auf elektroinduzierte neurogene Kontraktionen der Detrusorpräparate dar. Die Amplituden nehmen ab, d.h. mit steigender Cypermethrin-Konzentration (10^{-5} - 10^{-4} mol/l) werden die Kontraktionen kleiner. Bei manchen Präparaten kam es zu einem Tonusanstieg, jedoch ist er weit weniger ausgeprägt als bei HgCl_2 -Einfluß, hier im Beispiel bleibt er unbeeinflusst.

Abb. 33 stellt die oben beschriebene Cypermethrinwirkung graphisch dar. 100% entsprechen der Amplitudenhöhe vor Substanzzugabe.

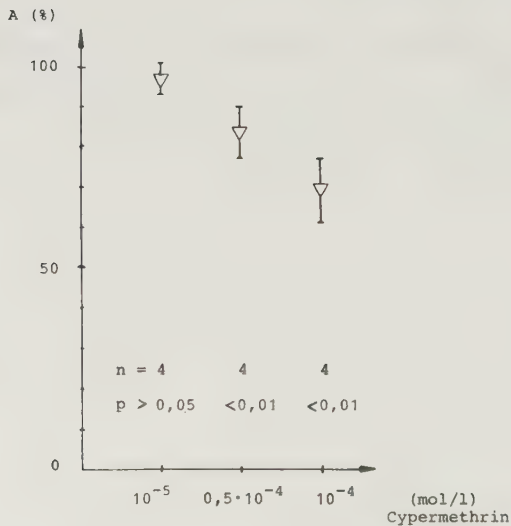


Abb. 33: Einfluß von Cypermethrin auf die elektroinduzierten neurogenen Kontraktionen des Meerschweinchen-detrusors

3.3 WEITERE BEISPIELE DER WIRKUNG VON CYPERMETHRIN AUF TAENIA COLI-, DUCTUS DEFERENS- UND UTERUSPRÄPARATE DES MEERSCHWEINCHENS

Die Aktivität der glatten Muskulatur von *Taenia coli* wird ab 5×10^{-5} mol/l Cypermethrin gehemmt. Die Amplitude nimmt ab, der Tonus bleibt gleich, keine Erholung des Präparates nach einer Auswaschzeit von 90 min.

Dustus deferens, elektrisch neurogen gereizt, reagiert mit verminderter Reizantwort ab 5×10^{-5} mol/l. Nach einer Auswaschzeit von 45 min bleibt die Reizreaktion vermindert.

Uterusmuskulatur reagiert ab 10^{-5} mol/l Cypermethrin mit Verringerung der Kontraktionsaktivität sowohl in der Frequenz als auch in der Stärke der Kontraktion. Nach 60 min Auswaschzeit bleibt die Aktivität vermindert

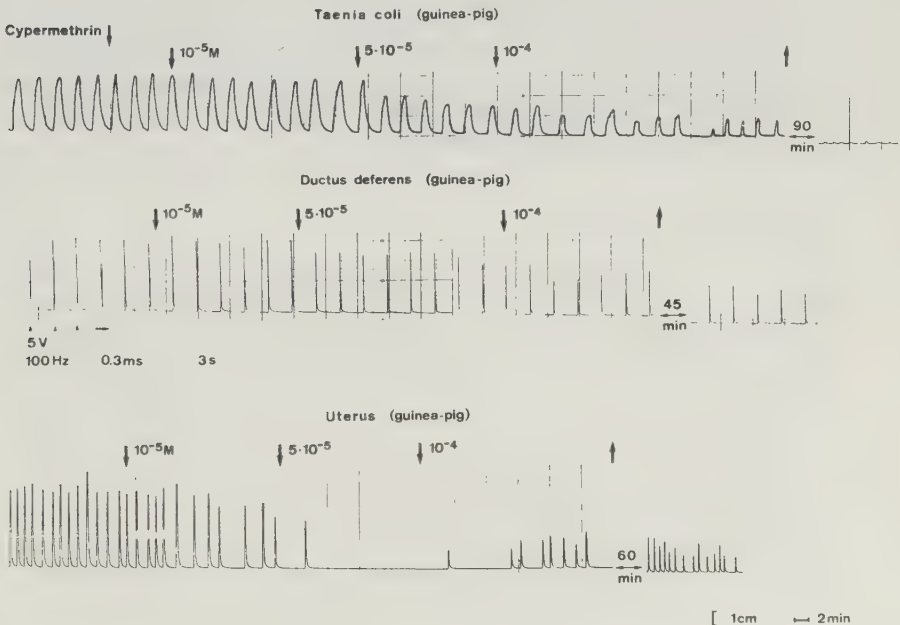


Abb. 34: Wirkung von Cypermethrin auf *Taenia coli*-, *Ductus deferens*- und *Uterus*präparate des Meerschweinchens

IV. DISKUSSION

ASPEKTE DER EXPERIMENTELLEN UROLOGIE

Die vorliegenden Ergebnisse wurden durch Erfassung der mechanischen Aktivität der Harnblasenpräparate erzielt.

Die angewandte Superfusionsmethode hat sich auch bei diesen Untersuchungen als geeignet erwiesen, wie schon bei früheren Untersuchungen mit Pharmaka und Strahlen gezeigt [52, 54] werden konnte.

Gegenüber dem Organbad besitzt die angewandte Methode folgende Vorteile: minimale Irritation der Präparate durch schnellen und vollständigen Lösungswechsel, gleichmäßigere Stoffverteilung, Möglichkeit für exakte hormonelle Tests durch schnellen Lösungswechsel, bei Elektrostimulation ist eine geringere Reizspannung notwendig.

Die isotonische Registrierung wurde der isometrischen vorgezogen, da sie eine bessere Differenzierung zwischen tonischer und phasischer Kontraktion ermöglicht und keine wechselnde Muskelspannung mit der Folge einer mechanischen Reizung des Präparates vorhanden ist.

METHODISCHE ERGEBNISSE

Mehrere Autoren haben über fehlende Spontanaktivität bei Ureterpräparaten ohne Nierenbeckenanteil [14, 26] berichtet. Die vorliegenden Ergebnisse haben diese Beobachtung bei Verwendung von Krebs-Lösung im allgemeinen bestätigt, wobei einige Ureterpräparate selbst in Krebs-Lösung für ca. 90 min Aktivität zeigten. Bei Austausch mit McEwen-Lösung erschien die spontane kontraktile Aktivität. Das Mg-Ion und die niedrigere Na-Konzentration der Krebs-Lösung dürften dafür verantwortlich sein. Es ist somit offen, welche Lösung für Ureterpräparate als physiologisch angesehen werden kann.

Die vorliegenden Ergebnisse mit verschiedenen Ureterstücken haben gezeigt, daß auch einzelne Stücke des Ureters spontan aktiv sind. Unter Umständen liegt im Pyeloureter eine ähnliche Schrittmacherhierarchie vor wie beim Herzen: es gibt mehrere schrittmacherfähige Zentren im Pyeloureterverlauf, die Frequenz der autonomen Abschnitte nimmt von proximal nach distal ab, im Verband herrscht Unterordnung der schrittmacherfähigen Zentren mit absteigend niedrigerer Eigenfrequenz.

In der, zugänglichen Literatur ist keine burstartige Aktivität von Harnblasenpräparaten beschrieben, wie sie hier von Detrusor-Präparaten mit Trigonumanteil gezeigt wurde. Eine Erklärung für diese Art der Aktivität könnte sein, daß die glatte Muskulatur der Harnblase im Trigonumteil ebenso wie die Urnierengänge als auch die Ureteren mesodermale Gebilde sind, während die übrige Blase vom Sinus urogenitalis abstammt und entodermalen Ursprungs ist. Tonische Ureterkontraktionen niedriger Frequenz könnten so mit den regelmäßigen phasischen Kontraktionen der Blase eine Überlagerung der beiden Aktivitäten darstellen. Elektrophysiologisch könnten diese mechanischen burstartigen Kontraktionen mit der ureteralen kurzdauernden Burst-Aktivität [27, 71] und der langdauernden Burst-Aktivität von Detrusorzellen [55] in Verbindung stehen.

EINFLUSS VON QUECKSILBER AUF HARNTRAKTPRÄPARATE

Es ist ersichtlich, daß Harntraktpräparate (Pyelon, Ureter, Detrusor) nicht nur für physiologische und pharmakologische Untersuchungen, sondern auch für toxikologische Tests verwendet werden können. Bei Belastungsversuchen akuter Art wurde gezeigt, daß Hg bei Pyelon und Ureter eine Frequenz- und Amplitudenverminderung bewirkt. Die angewandte Methode ermöglicht eine schnelle Erfassung von pathologischen Reaktionen der Harntraktmotorik.

Offenbar beeinflußt Hg die rhythmogenen Prozesse in der Zelle und dadurch die spontane mechanische Aktivität, die

vermutlich mit Veränderungen in der elektrischen Aktivität einhergeht; unveröffentlichte Ergebnisse des Labors für Vegetative Physiologie / GSF (Michailov et al.) ergaben Membran- und Aktionspotentialveränderungen durch Hg. Welche molekularen Reaktionen durch Hg genau beeinflusst werden, ist unklar. Man kann nur vermuten, daß Hg durch seine höhere Permeationsfähigkeit und schlechte zelluläre Ausscheidung Membran- oder Zellplasmaenzyme stört (ATP-ase, Adenylatzyklase, etc.). Die Autoren Wilczewski, Nagel et al. [90] berichten über den Einfluß von Hg auf Membran- und Ionentransport in der Schildkrötenblase und kommen zu der Vermutung, daß Hg-Ionen Na-Wege in der apikalen Membran blockieren und die Na-Resorption hemmen. Ferner bedingt Hg vermutlich die Auflösung der Tight-Junctions (elektrische Kontaktverbindungen zwischen Zellen).

Möglicherweise könnten die tonischen Kontraktionen nach Gabe von höheren Hg-Konzentrationen auch durch Eingreifen in den Ca-Mechanismus erklärt werden und dies in Form einer Aktivierung des Nifedipin-resistenten Ca-Systems der Zellmembran (T-System) [29]. Siehe dazu auch Abb. 3.

EINFLUSS VON Hg AUF NEUROMOTORISCHE ÜBERTRAGUNGEN IM DETRUSOR VESICAE

Wie beobachtet, hemmt Hg die Kontraktionen nach Neurostimulation mit 10 und 100 Hz, wobei bei Muskelreiz (10 Hz, 40 ms) die Wirkung viel geringer ist. Daraus könnte man schließen, daß Hg vermutlich einen Einfluß auf spezielle Neurotransmittermechanismen hat, wie z.B. auf die Transmitterfreisetzung aus synaptischen Mikrovesikeln, auf Zellrezeptoren, evtl. auf Zellrezeptor-Ionen-Kopplung. Versuche mit speziellen neurotrophen Substanzen könnten zur weiteren Klärung dieser Mechanismen führen (Vorbehandlung mit cholinergen, adrenergen und anderen Blockern).

EINFLUSS VON PYRETHROIDEN AUF HARNTRAKTPRÄPARATE

Das Pyrethroid Cypermethrin ist ein Insektizid mit neurotrophen Eigenschaften, wobei durch Blockade der Na-Kanäle die Erregbarkeit der Nerven verändert wird. Bei intrazellulärer Ableitung werden die Aktionspotentiale, insbesondere ihre Form (Plateau-Bursts) durch Cypermethrin verändert. Die Frequenz- und Amplitudenabnahme bei Harntraktpräparaten durch Cypermethrin könnte man auf den Einfluß dieses Insektizids auf die Na- oder Ca-Kanäle der glatten Muskelzellen des Harntraktes zurückführen. Untersuchungen von Constantinou [16] und Reimnitz et al.[72] zeigen, daß die Pyeloureterzellen sehr reich an Natrium sind und daß das Verhältnis Na/K von proximal nach distal abnimmt, was mit einer Abnahme der Frequenz korreliert. Die starke Wirkung von Hg und die sehr schwache von Cypermethrin auf den Basaltonus könnte man damit erklären, daß Cypermethrin und Hg u.a. einen gegensätzlichen Einfluß auf das P- und T-System (Golenhofen [29, 34]) haben. Bekanntlich hängt das P- und T-System von zwei verschiedenen Ca-Mechanismen ab. Das P-System, das bevorzugt phasische Kontraktionen erzeugt und selektiv durch Nifedipin und verwandte Ca-Blocker gehemmt wird, wird durch HgCl_2 aktiviert und durch Cypermethrin gehemmt. Das T-System, welches der tonischen Aktivität dient und auf das Nifedipin kaum einen Einfluß hat, wird durch HgCl_2 ebenfalls aktiviert, durch Cypermethrin jedoch kaum beeinflusst.

BEDEUTUNG DER ERFASSUNG VON UMWELTCHEMIKALIENEINFLUSS FÜR DIE MEDIZINISCHE FORSCHUNG UND UMWELTFORSCHUNG

Die vorliegenden Ergebnisse weisen darauf hin, daß Chemikalien in medizinischen und umweltrelevanten Konzentrationen Veränderungen in der spontanen und elektroinduzierten neurogenen sowie myogenen Aktivität hervorrufen können, wobei die Wirkung bei höheren Konzentrationen irreversibel ist. Das weist darauf hin, daß bei chronischen Einflüssen auch niedrige Konzentrationen irreversible Schäden hervorrufen können. Damit kann man Harntraktpräparate als "Frühwarnsysteme" bezüglich Funktionsstörungen durch Umweltchemikalien verwenden.

Feinere Veränderungen kann man, wie erwähnt, durch elektrische intrazelluläre Ableitungen erfassen und damit sowohl der Ökotoxikologie als auch der medizinischen Toxikologie noch mehr dienen: Die intrazellulären Ableitungen ermöglichen, Membranschädigungen in noch niedrigeren Konzentrationen bei einzelnen Zellen zu erfassen und teilweise ihre Ursachen zu analysieren.

Natürlich sind die Verhältnisse in vivo anders, aber die Veränderungen bei Präparaten in vitro geben entscheidende Hinweise auch auf Gefahren in vivo. Bekanntlich ermöglichen Funktionsstörungen der Harntraktmotorik entzündliche Prozesse, die aufsteigend zu Pyelonephritis und renaler Hypertonie mit all ihren Folgen führen können.

Die Versuche mit menschlichen Präparaten (OP-Material) haben gezeigt, daß sie nicht nur genauso gut wie tierische Präparate für diese Art von Untersuchungen geeignet sind, sondern größtenteils sogar sensibler auf toxische Substanzen reagieren. Eine Intensivierung der Verwendung von menschlichen Präparaten, die bei Operationen abfallen, würde sicherlich in mehreren Bereichen der experimentellen Medizin zu einer bedeutenden Einsparung von Tierversuchen führen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Bekanntlich begünstigen Funktionsstörungen der Harntraktmotorik mehr oder weniger entzündliche Erkrankungen des Urogenitalsystems, was im Falle einer Pyelonephritis zu renaler Hypertonie mit all ihren Folgen führen kann.

Zur Prüfung denkbarer schädlicher Einflüsse von Umweltchemikalien (Quecksilberdichlorid und Cypermethrin) auf das Urogenitalsystem wurden isolierte Harntraktpräparate des Menschen (intraoperativ entnommen) und des Meerschweinchens verwendet (ca. 150 Präparate). Dabei wurden Basaltonus, spontane kontraktile (phasische) Aktivität sowie elektroinduzierte neurogene (10 Hz, 100 Hz, 0,3 ms Impulsdauer, 3 s Seriedauer; durch TTX blockierbar) und myogene (10 Hz, 40 ms, 3 s; durch TTX nicht blockierbar) kontraktile Reaktionen der glattemuskulären Präparate erfaßt.

Die Prüfung unterschiedlicher Versuchsbedingungen ergab:

- a) optimale Meßergebnisse der kontraktilen Aktivität sind u.a. von Dehnung und Art der Präparate abhängig. Von Pylon-, Ureter- und Detrusorpräparaten des Meerschweinchens (Detrusorpräparate auch mit elektroinduzierter myogener und neurogener kontraktiler Reaktion) wurden Dehnungs-/ Entdehnungskurven erstellt.
- b) in Mc-Ewen-Lösung (Mg^{++} -frei) zeigten alle getesteten Präparate des Meerschweinchens (Pylon, Ureter, Detrusor) spontane kontraktile Aktivität, bei den menschlichen Präparaten ca. 70 %; bei Verwendung von Krebs-Lösung war verminderte bis keine Aktivität zu beobachten.

Untersuchungen mit Harntraktpräparaten des Meerschweinchens ergaben ferner, daß

- a) isolierte Ureterteile aus Pars abdominalis und Pars pelvina spontane Aktivität aufweisen und die Kontraktionsfrequenz des Pyeloureters von proximal nach distal abnimmt.
- b) Präparate aus der Trigonum vesicae-Region eine "Burst-artige" mechanische Aktivität zeigen: es treten regelmäßige starke tonische (Frequenz $\sim 10-30/h$, Dauer > 1 min) mit überlagerten phasischen Kontraktionen (Dauer einige Sekunden) auf.

Quecksilberdichlorid führt ab einer Konzentration von 10^{-5} mol/l zu einer tonischen Kontraktion bei Pylon-, Ureter- und Detrusorpräparaten des Menschen und des Meerschweinchens. Die spontane phasische Aktivität wurde bei niedrigen Konzentrationen (10^{-9} - 10^{-6} mol/l) im allgemeinen gehemmt, ab 10^{-5} mol/l kam es bei ca. 50% der Präparate zu einer vorübergehenden Verstärkung der Aktivität, die schließlich in einen starken Tonusanstieg mit völligem Aktivitätsverlust überging. Menschliche Präparate reagierten besonders empfindlich (bereits ab 10^{-11} mol/l HgCl_2 erste Aktivitätsveränderungen). Die Kontraktionsamplituden der Detrusorpräparate (Mensch und Meerschweinchen) nach elektrischer Neurostimulation wurden durch HgCl_2 ab 10^{-8} mol/l i.d.R. vermindert, nach elektrischer Muskelstimulation weniger beeinflusst. Eine statistische Analyse hat die Veränderungen der spontanen Aktivität bestätigt. In Harnblasenpräparaten mit Trigonumanteil bewirkt HgCl_2 ab 10^{-6} mol/l eine Frequenzsteigerung der mechanischen Bursts, bei Konzentrationen $> 10^{-6}$ mol/l stieg auch der Basaltonus an.

Cypermethrin hat bei einer Konzentration ab 10^{-5} mol/l im allgemeinen einen hemmenden Effekt auf die spontane mechanische Pyeloureteraktivität des Meerschweinchens. Sowohl Pylon- als auch Ureterpräparate reagieren mit Verringerung von Kontraktionsfrequenz und -amplitude nach Insektizidgabe, der Basaltonus wird kaum verändert. Die Aktivität von Detrusorpräparaten wird mit steigender Konzentration bei leichtem Tonusanstieg gehemmt, "Trigonum"-Präparate antworten mit Frequenzverminderung der mechanischen Bursts ohne nennenswerten Tonusanstieg.

Die Untersuchungen zeigten, daß isolierte Pyeloureter- und Detrusorpräparate zur Erfassung von myogenen und neurogenen Funktionsstörungen des Harntraktes nach Einwirkung von chemischen Substanzen (z.B. Umweltchemikalien) geeignet sind. Durch die Verwendung von menschlichen Präparaten (OP-Material) konnte auch die Frage überprüft werden, inwiefern Ergebnisse von Versuchen mit tierischen Präparaten für menschliche Präparate gültig sind, bzw. ob Tierversuchsergebnisse ohne weiteres auf den Menschen übertragbar sind.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALDRIDGE, W.N.:
Toxicology of Pyrethroids.
In: Pesticid Chemistry: Human Welfare and the environment.
Proceedings of the 5th Int. Congr. of Pesticide Chemistry,
Kyoto, Japan, Vol. 2, 485-489 (1982).
2. AWAD, S.A., BRUCE, A.W., CARRO-CIAMPI, G., DOWNIE, J.W.,
LIN, N.:
Distribution of α - and β -adrenoceptors in human urinary
bladder.
Brit. J. Pharmacol. 50, 525-529 (1974).
3. AXELSSON, J.:
Mechanical properties of smooth muscle, and the relation-
ship between mechanical and electrical activity.
In: Smooth Muscle (Eds. E. Bülbring et al.) Edward Arnold,
London, 289-315 (1970).
4. BAKIR, F., DAMLUJI, S.F., AMIN-ZAKI, L., MURTHADHA, M.,
KHALIDI, A., AL-RAWI, N.Y., TIKRITI, S., DHAHIR, H.I.,
CLARKSON, T.W., SMITH, J.C., DOHERTY, R.A.:
Methylmercury poisoning in Iraq.
Science 181, 230-241 (1973).
5. BENNETT, M.R., BURNSTOCK, G.:
Application of the sucrose-gap method to determine the
ionic basis of the membrane potential of smooth muscle.
J. Physiol. 183, 637-648 (1966).
6. BENNETT, M.R.:
Autonomic neuromuscular transmission.
Cambridge Univ. Press, New York (1972).
7. BERGLUND, F., BERLIN, M.:
Risk of methylmercury cumulation in men and mammals and
the relation between body burden of methylmercury and
toxic effects.
In: Chemical Fallout (M.W. Müller and G.C. Berg, eds.),
Thomas, Springfield, III., 258-273 (1969).
8. BOLDT, M.:
Zur allgemeinen Pharmakophysiologie des menschlichen
Ductus deferens (Untersuchungen an isolierten menschlichen
Samenleiterpräparaten hinsichtlich der Versuchsmethodik,
der neuromuskulären Übertragung und der Einflußnahme von
Ionen).
Med. Diss., München (1980).
9. BRADLEY, W.E., TIMM, G.W., SCOTT, F.B.:
Innervation of the detrusor muscle and urethra.
Urol. Clin. North Am. 1, 3-27 (1974).

10. BRIGGS, G.G., ELLIOT, M., JANES, N.F.:
Present status and future prospects for synthetic
pyrethroids.
In: Pesticid Chemistry: Human Welfare and the environment.
Proceedings of the 5th Int. Congr. of Pesticide Chemistry,
Kyoto, Japan, Vol. 2, 157-164 (1982).
11. CAFRUNY, E.J.:
The site and mechanisms of action of mercurial diuretics.
Pharmacological Reviews, Vol. 20, No. 2, 89-110 (1968).
12. CAGEN, S.Z. et al.:
Pyretroid-mediated skin sensory stimulation characterized
by a new behavioural paradigm.
Toxicology and Applied Pharmacology 76, 270-279 (1984).
13. CARPER, L.:
Pyelo-Ureterogramme, eine kritische Studie.
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 144, 288-309 (1927).
14. CASTEELS, R., DROOGMANS, G.:
The relationship between the membrane potential and the
ion distribution in smooth muscle cells.
In: Smooth Muscle. (Eds. E. Bülbring et al.) Edward Arnold,
London, 289-315 (1970).
15. CONSTANTINOU, C.E.:
Renal pelvic pacemaker control of ureteral peristaltic
rate.
Am. J. Physiol. 226, No. 6, 1413-1419 (1974).
16. CONSTANTINOU, C.E., NEUBARTH, J.L., MENSAH-DWUMAH, M.:
Frequency gradient in the autorhythmicity of the pyelo-
ureteral pacemaker system.
Experientia 34/5, 614-615 (1978).
17. CONSTANTINOU, C.E.:
Urodynamics of the pyeloureteral system.
Prog. Clin. Biol. Res. 78, 389-392 (1981a).
18. CONSTANTINOU, C.E., DJURHUUS, J.C.:
Pyeloureteral dynamics in the intact and chronical
obstructed multicystic kidney.
Am. J. Physiol. 241 (5), R398-R411 (1981b).
19. CONSTANTINOU, C.E., YAMAGUCHI O.:
Multiple-coupled pacemaker system in renal pelvis of
unicystic kidney.
Am. J. Physiol. 241, R412-R418 (1981c).
20. CREED, K.E.:
Membrane properties of the smooth muscle membrane of the
guinea-pig urinary bladder.
Pflügers Archiv 326, 115-126 (1971a).

21. CUTHBERT, A.W.:
The relation between response and the interval between stimuli of the isolated guinea-pig ureter.
J. Physiol. 180, 225-238 (1965).
22. DIXON, J.S., GOSLING, J.A.:
The musculature of the human renal calices, pelvis and upper ureter.
J. Anat. 135 (Pt1), 129-137 (1982).
23. FRICK, H., LEONHARDT, H., STARCK, D.:
Spezielle Anatomie II. Kopf, Hals, Eingeweide, Nervensystem.
Thieme, Stuttgart, 420-426 (1978).
24. GILLESPIE, J.S.:
Spontaneous mechanical and electrical activity of intestinal smooth muscle cells and their response to stimulation of the extrinsic parasympathetic nerves.
J. Physiol. 155, 59P (1961).
25. GOLENHOFEN, K., HANNAPPEL, J.:
Vergleichende Untersuchungen zur Ureterdynamik von Ratte, Meerschweinchen und Hund.
Pflügers Archiv 332, R77 (1972).
26. GOLENHOFEN, K., HANNAPPEL, J.:
Normal spontaneous activity of the pyeloureteral system in the guinea-pig.
Pflügers Archiv 341, 257-270 (1973).
27. GOLENHOFEN, K., HANNAPPEL, J.:
Electrical activity in different regions of the pyeloureteral system in the guinea-pig.
Experientia 30, 33 (1974).
28. GOLENHOFEN, K.:
Die myogene Basis der glattemuskulären Motorik.
Klin. Wschr. 56, 211-224 (1978).
29. GOLENHOFEN, K.:
Grundlagen der Motorik: Quergestreifte und glatte Muskulatur.
In: Arbeitsbuch Physiologie. Band 3: Neurophysiologie (Ed. J. Haase). 2. Aufl. Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 53-94 (1984).
30. GOSLING, J.A., DIXON, J.S., HUMPHERSON, J.R.:
Functional anatomy of the urinary tract. An integrated text and colour atlas.
Gower Medical Publ., London, New York (1983).

31. GUTKNECHT, J.:
Membran Biol. 61, 61 (1981).
32. HANNAPPEL, J., GOLENHOFEN, K., von LOH, D.:
Elektrophysiologische Untersuchungen zur Spontanaktivität
des isolierten Ureters vom Meerschweinchen.
Pflügers Archiv 319, R115 (1970).
33. HANNAPPEL, J., GOLENHOFEN, K.:
Comparative studies on normal ureteral peristalsis in
dogs, guinea-pigs and rats.
Pflügers Archiv 348, 65-76 (1974a).
34. HANNAPPEL, J., GOLENHOFEN, K.:
The effect of catecholamines on ureteral peristalsis in
different species (dog, guinea-pig, rat).
Pflügers Archiv 350, 55-68 (1974b).
35. HATHWAY, D. E.:
Molecular aspects of toxicology
The Royal Society of Chemistry
Burlington House, London W 1 V OBN, 136-140 (1984)
36. JORDAN, B.:
Zur neuro-muskulären Übertragung bei Ductus deferens und
Detrusor vesicae des Menschen und des Meerschweinchens
(Biologischer Nachweis von Transmitttern bei Ductus
deferens und Detrusor vesicae)
Diplomarbeit Biologie, Univ. München (1982).
37. KENCH, P.:
A morphometric study of the pelvi-ureteral junction and
review of the pathogenesis of upper uerteric obstruction.
Pathology 14, 309-312 (1982).
38. KOJUNA, Y., KAGI, J.H.R.:
Tends in Biochem. Science, 3, 90 (1978).
39. KOLMODIN-HEDMAN, B., SWENSSON, A., AKERBLOM, M.:
Occupational exposure to some synthetic pyrethroids.
Toxicology Letters. Special Issue, Nr. 1: Abstract of the
Second International Congress on Toxicology, Brussels
(1980), p. 50.
40. KORONOWSKI, P.:
Nebenwirkungen von Quecksilberverbindungen auf Mensch und
Tier.
Mitteilungen aus der Biologischen Bundesanstalt für
Land- und Forstwirtschaft. Berlin-Dahlem 153 (1973).

41. KURIYAMA, H.:
Effect of ions and drugs on the electrical activity of smooth muscle.
In: Smooth Muscle (Eds. E. Bülbring et al.) Edward Arnold, London, 366-394 (1970).
42. KURIYAMA, H., TOMITA, T.:
The action potential in the smooth muscle of the guinea-pig taenia coli and ureter studied by the double sucrose-gap method.
J. Gen. Physiol. 55, 147-162 (1970).
43. KUWAHARA, M.:
Action potential of isolated human ureter recorded with sucrose gap technique.
J. Urol. 129, 430-432 (1983).
44. LEONHARDT, H.:
Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 5. Aufl., 407-408 (1977).
45. LE QUESUE, P.M., MAXWELL, I.C., BUTTERWORTH, S.T.G.:
Transient facial sensory symptoms following exposure to synthetic pyrethroids. A clinical and electrophysiological assessment.
Neurotoxicology 2, 1-11 (1980).
46. LONGRIGG, N.:
In vitro studies on smooth muscle of the human renal pelvis.
Europ. J. Pharmacol. 34, 293-298 (1975).
47. LUTZEYER, W., MELCHIOR, H.:
Physiologie und Pathophysiologie der ableitenden Harnwege.
In: Gynäkologische Urologie und Nephrologie. Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, p. 28 (1977).
48. LUTZEYER, W., HANNAPPEL, J.:
Physiologie des Harnleiters.
In: Urologie in Klinik und Praxis (Eds. R. Hohenfellner, E.J. Zingg) Georg Thieme Verlag, Stuttgart., 40-45 (1982).
49. MARTIN, D., NEU, E., PRECHTER, I., TEMPEL, K., ZETTLER, F., MICHAÏLOV, M.CH.:
Electro-, thermo- and X-ray-induced reactions in isolated human and guinea-pig pyeloureter and detrusor.
8th Intern. Biophysics Congr., GB-Bristol, 29.7.-4.8. 1984; Book of Abstracts, 283 (1984).
50. MARTOJA, R. et al.:
C.R. Acad. Sci., Ser. 3, 292, 857 (1981).

51. MICHAÏLOV, M.CH., ELSÄSSER, E., WELSCHER, U.E., WEISS, F.:
Die Beeinflussung der menschlichen Harnblase (Detrusor-
muskelpreparat) durch tokolytische Substanzen.
In: Vorträge auf der VIII. Akad. Tag. deutschspr. Hoch-
schullehrer in der Gynäkologie und Geburtshilfe.
H. Egermann, Wien, 741-746 (1977).
52. MICHAÏLOV, M.CH., ELSÄSSER, E., WELSCHER, U.E.:
Immediate mechanical reactions of isolated human detrusor
muscle on X-irradiation.
Strahlentherapie 155, Nr. 4, 284-286 (1979).
53. MICHAÏLOV, M.CH., HOHLBRUGGER, G., SCHNEIDER, W.:
Changes in the mechanical and electrical activity of
detrusor muscle (human and guinea-pig) after cyclic
nucleotides (cAMP, cGMP), Urol^R and other drugs.
Urological Research 8, 236-237 (1980).
54. MICHAÏLOV, M.CH., HOHLBRUGGER, G.:
Effects of Urol^R on isolated neuromuscular preparations
of guinea-pig and rat urogenital tracts (ureter, detrusor
vesicae and vas deferens).
Urol. Int. 36, 225-234 (1981).
55. MICHAÏLOV, M.CH., GRINDLER-GREIMEL, H.W., WELSCHER, U.E.,
(HÜTING, D., NEU, E.):
Zur Pharmakophysiologie isolierter neuro-glattmuskulärer
Präparate aus Pyeloureter und Detrusor vesicae von Mensch
und Meerschweinchen.
Beitr. Urol., vol. 3, 188-201 (Karger, Basel 1983a).
56. MICHAÏLOV, M.CH., MURRAY, A.B., ZETTLER, F.,
GRINDLER-GREIMEL, H.W.:
Differences in the physiological response and ultra-
structure of human and guinea-pig vas deferens. Effects of
prostaglandins, irradiation and temperature.
Urol. Int. Vol. 38, No. 4, 234-242 (1983b).
57. MICHAÏLOV, M.CH., HOHLBRUGGER, G., ELSÄSSER, E.,
BUCHGEHER, M.:
Vergleichende pharmakologische Studien an isolierten Prä-
paraten des menschlichen Ureters.
Fortschr. Urol. Nephrol. 22, 424-427 (1984c).
58. MICHAÏLOV, M.CH., NEU, E., TEMPEL, K., HÜTING, D.,
GREINER, V., MALDACKER, J.:
Differenzen in der Wirksamkeit von Hormonen, Arzneimitteln
und Umweltstoffen bei isolierten Organpräparaten aus
menschlichem und tierischem Material.
5. Internationaler Kongreß der Ärzte in der Pharma-
zeutischen Industrie, München, 14.-17. Okt. 1984; Book of
Abstracts, 26 (1984d).

59. MICHAÏLOV, M.CH., MARTIN, D., GRINDLER-GREIMEL, H.,
PETTER, A., RATTEL, B.:
On the ionic regulation of the electrical and mechanical
activities in human and guinea-pig ureter.
8th Intern. Biophysics Congr., GB-Bristol 29.7.-4.8. 1984;
Book of Abstracts, 285 (1984f).
60. MICHAÏLOV, M.CH., ELSÄSSER, E., SEIERMANN, B.,
HOHLBRUGGER, G., NEU, E., PRECHTER, I.:
Die motorische Reaktion isolierter Präparate des mensch-
lichen Detrusor vesicae nach elektrischer Neurostimulation
und ihre pharmakologische Beeinflussung.
In: Experimentelle Urologie. Karger, Basel, 93-103 (1985).
61. MORITA, T., ISHIZUKA, G., TSUCHIDA, M., HARADA, T.:
Pacemaker in the control of pyeloureteral peristalsis in
pigs - direct observation and electromyographic studies.
Nippon Heikatsukin Gakkai Zasshi 14 (4), 286-287 (1978).
62. MORITA, T.:
The effects of adrenergic drugs upon the renal pelvic
pacemaker controlling the ureteral peristalsis.
Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 73 (6), 701-711
(1982a).
63. MORITA, T., KONDO, S., EBINA, K., TSUCHIDA, S.:
Pacemaker activities of uretero-caliceal peristalsis
studied by simultaneous recording in vivo and in vitro
utero-caliceal electromyography in dogs.
Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 73 (10), 1289-1295
(1982b).
64. MORITA, T., KONDO, S., SUZUKI, T.:
In vivo recording of renal pelvic pacemaker potential.
Urol. Int. 39, 16-20 (1984).
65. NAKAJIMA, M.:
Pyrethrum: 100 years in Japan.
In: Peptid Chemistry: Human Welfare and the Environment.
Proc. of the 5th International Congress of Pesticide
Chemistry, Vol. 2, Kyoto, Japan, 153-155 (1982).
66. NEU, E., MARTIN, D., PETTER, A., RATTEL, B., MURRAY, A.B.,
MICHAÏLOV, M.CH.:
The spontaneous mechanical and electrical activity of
isolated guinea-pig and human pyeloureter preparations.
60. Tagung d. Dt. Physiol. Gesellschaft, Dortmund, 2.-5.
Okt. 1984; Abstract: Europ. J. Physiol. 402, suppl. R 48
(1984a).
67. NEU, E.:
Zur Pharmakophysiologie isolierter Pyeloureterpräparate
von Mensch und Meerschweinchen. Ein Beitrag zur
experimentellen Urologie.
Med. Diss., Univ. München (1985).

68. NORSETH, T.:
Studies of the biotransformation of methylmercury salts in the rat.
Ph.D. Thesis, Univ. of Rochester, New York (1969).
69. POISEL, S., MAURER, H.:
Topographische Anatomie für Urologen.
In: Urologie in Klinik und Praxis (Hrsg.: Hohenfellner, R., Zingg, E.J.). Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2-26 (1982).
70. RATTEL, B., GRINDLER-GREIMEL, H., WELSCHER, U., HÜTING, D., MICHAÏLOV, M.CH.:
Pharmacological influences on the electrical and mechanical activities of the pyeloureter.
Asian Congr. of Pharmacologie, New Delhi, 15.-19. Jan. (1985)
71. RATTEL, B.:
Zur spontanen elektrischen und mechanischen Aktivität des Ureters vom Meerschweinchen: Einfluß von Ionen, Pharmaka und Inkubationsbedingungen.
Med. Diss., München (1985).
72. REIMNITZ, J., SHUGART-REIMNITZ, C., TUNG, H., CONSTANTINO, C.E.:
Total $[Na^+]$ and $[K^+]$ gradient in the pyeloureter.
Urol. Int. 36, 235-244 (1981).
73. RIZZO, M., FAUSSONE PELLEGRINI, M.S., ARBI RICARDI, R., PONCHIETTI, R.:
Ultrastructure of the urinary tract muscle coat in man. Calices, renal pelvis, pelvi-urteric junction and ureter.
Eur. Urol. 7 (3), 171-177 (1981a).
74. RIZZO, M., FAUSSONE PELLEGRINI, M.S., PONCHIETTI, R.:
Ultrastructural aspects of the pathology of the pyelo-ureteral junction.
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 57 (5), 568-574 (1981b).
75. SCHULMAN, C.:
Ultrastructural evidence for adrenergic and cholinergic innervation of the human ureter
J. Urol. 113, 765 (1975).
76. SCHARTZ, J.H., FLAMENBAUM, W.:
Heavy metal-induced alterations in ion transport by turtle urinary bladder.
Am. J. Physiol., Vol. 230, No. 6, 1582-1588 (1976).
77. SIMKISS, K. et al.:
Marine Biol. Letters, 3, 187 (1982).

78. SKERFVING, S. et al.:
Chromosome breakage in humans exposed to methylmercury through fish consumption.
Arch. Environ. Health 21, 133-139 (1970).
79. SOBOTTA, J., BECHER, H.:
Atlas der Anatomie des Menschen, Band 2, Eingeweide.
Urban und Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, 194-206 (1972).
80. SUZUKI, T., MIYAMA, T., KATSUNUMA, H.:
Comparative study of bodily distribution of mercury in mice after subcutaneous administration of methyl, ethyl and n-propyl mercury acetates.
Japan. J. Exp. Med. 33, 277-282 (1963).
81. TAKEUCHI, T.:
Neuropathology of Minamata disease in Kumamoto: Especially the chronic stage.
In: Neurotoxicology (Roizin, L., Shiraki, H., Grcevic, N., eds.), Raven Press, New York, 235-246 (1977).
82. TIPPE, A.:
Evidence for different mechanisms of action of the three pyrethroids, deltamethrin, cypermethrin, and fenvalerate, on the excitation threshold of myelinated nerve.
Pesticide Biochem. Physiol. (1986, in press)
83. TODD, J.K., MACK, A.J.:
A study of human bladder detrusor muscle.
Brit. J. Urol. 41, 448-454 (1969).
84. TSUCHIDA, S., MORITA, T., HARADA, T., KIMURA, Y.:
Initiation and propagation of canine renal pelvic peristalsis.
Urol. Int 36 (5), 307-314 (1981).
85. VERSCHOYLE, R.D., BARNES, J.M.:
Toxicity of natural and synthetic pyrethrins to rats.
Pesticide Biochemistry and Physiology 2, 308-311 (1972).
86. VIJVERBERG, H.P.M., VAN DER BERCKEN, J.:
Action of Pyrethroid insecticides on the vertebrate nervous system.
Neuropathol. Appl. Neurobiol. 8, 421-440 (1982).
87. WELLHÖNER, H.-H.:
Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie
2. Aufl., Springer- Verlag Berlin, Heidelberg, 398,
(1975, 1976)

88. WELSCHER, U.E., MICHAÏLOV, M.CH., RIEMER, J., GRINDLER, H.:
The electrical burst activity of single cells in
guinea-pig detrusor smooth muscle.
In: Sixth Int. Biophysics Congr., Kyoto, Japan (Ed. Int.
Un. Biophysics), p. 338 (1978).
89. WHITE, I.N.H. et al.:
The relationship between brain levels of cismethrin and
bioresmethrin in female rats and neurotoxic effects.
Pesticid Biochemistry and Physiology 6, 491-500 (1976).
90. WILCZEWSKI, TH., NAGEL, W., BRODSKY, W.A., DURHAM, J.:
Physiology of Non-excitabile cells.
Adv. Physiol. Sci. Vol. 3, p. 147-150 (1980).
91. WILLIAMS, R.J.P.:
Phil. Trans. R. Soc., 294B, 57 (1981).
92. ZAWALINSKY, V.C., CONSTANTINOU, C.E., BURNSTOCK, G.:
Ureteral pacemaker potentials recorded with the sucrose
gap technique.
Experientia 31, 931-933 (1975).

Lebenslauf

Name: Dieter Hüting

Geburtsdatum: 13.04.1951

Geburtsort: Stanggaß, Gem. Bischofswiesen

Eltern: Vater: Herbert Hüting
Maschinenschlosser, Rentner
Mutter: Irmgard Hüting
Postangestellte, Rentnerin

Ausbildung: 1957-1965 Volksschule
1965-1969 Elektromechanikerlehre
bei Siemens AG
Feb. 1969 Facharbeiterbrief
1969-1970 Prüffeldmonteur bei Siemens AG
1968-1971 Berufsaufbauschule
Juli 1971 Fachschulreife
1972-1975 Münchenkolleg
Juni 1975 Abitur

Zivildienst: 1975-1976 beim Bayer. Roten Kreuz
Ausbildung als Pflegediensthelfer

Wartezeit: 1977-1978 Wartezeit auf Studienplatz mit
Krankenpflegepraktikum und Anstellung als
Pflegehelfer im Kreiskrankenhaus Dachau
überbrückt

Studium: 1978-1984 Universität München
1984-1985 Praktisches Jahr im Klinikum
Ingolstadt: Innere Medizin, Chirurgie
im Klinikum Großhadern: Urologie
07.05.1985 Abschlußprüfung
19.06.1985 Approbation

Seit Mai 1985 Wiederaufnahme der Doktorarbeit im Institut
für Biologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umwelt-
forschung (GSF), Neuherberg/München

